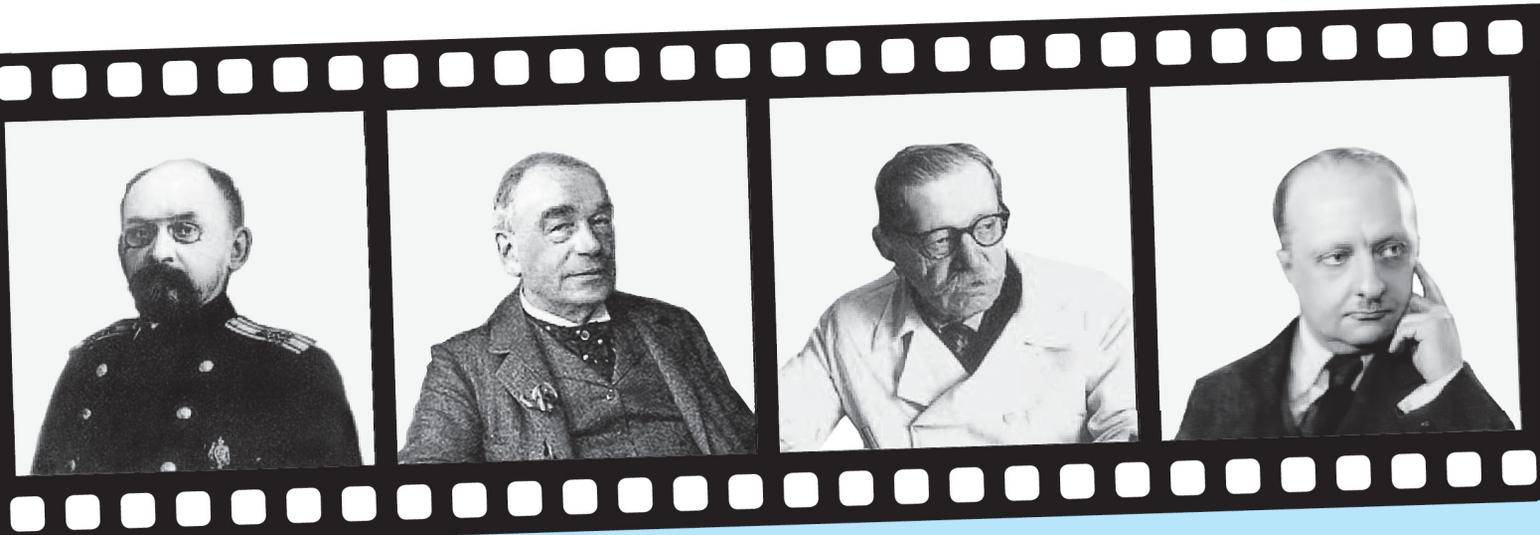


Children's medicine of the North-West

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2005 году
Выпускается 4 раза в год

Версия online:
<http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed>



В номере:

- Медико-социальные аспекты жестокого обращения с детьми
- Рекуррентные респираторные инфекции у детей
- Младенческие колики
- Особенности компонентного состава и калорийности грудного молока у матерей, страдающих ожирением
- Современные представления о биологической роли и клиническом значении клаудинов
- Пищеводная дисфагия: клиника, диагностика, лечение
- Коллагены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта: педиатрические аспекты
- Интенсивная терапия осложнений сахарного диабета у детей
- Оценка школьной зрелости детей, имеющих синдром дефицита внимания и гиперактивности
- Анализ качества жизни пациентов после хирургических операций в аспекте риска развития спаечной кишечной непроходимости
- Особенности композиционного состава тела у детей с различной степенью ожирения
- Мониторинг оксигенации тканей почек у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде
- Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии
- Клиническое наблюдение пациента с дистальным ренальным тубулярным ацидозом с тугоухостью
- Галактоземия I типа: случай из практики
- Синдром Уилки как осложнение ошибочно диагностированной болезни Крона

Children's medicine of the North-West

2024, Volume 12, N 1

Scientific and practical journal

Редакционная коллегия

Главный редактор

Д. м. н., профессор **Дмитрий Олегович Иванов**

Заместитель главного редактора

Д. м. н., профессор **В.П. Новикова**

Арсентьев В.Г., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Багатурия Г.О., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Баиндурашвили А.Г., д. м. н., проф., академик РАН (Санкт-Петербург)
Бойцова Е.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гавшук М.В., к. м. н., доц. (Санкт-Петербург)
Гончар Н.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гречаный С.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Грицинская В.Л., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гурова М.М., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Жетишев Р.А., д. м. н., проф. (Нальчик)
Иорданишвили А.К., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Колбин А.С., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Косенкова Т.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Коханенко Н.Ю., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Кручина Т.К., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Кузьмина Д.А., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Лобзин Ю.В., д. м. н., проф., академик РАН (Санкт-Петербург)
Немилова Т.К., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Петренко Ю.В., к. м. н. (Санкт-Петербург)
Рошаль Л.М., д. м. н., проф. (Москва)
Скрипченко Н.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Соколов Н.А., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Фищев С.Б., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Хавкин А.И., д. м. н., проф. (Москва)

Editorial Board

Head Editor

Ivanov Dmitry Olegovich, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Novikova V.P., MD, PhD, Prof.

Arsent'ev V.G., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Bagaturija G.O., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Baindurashvili A.G., MD, PhD, Prof., RAS academician (Saint-Petersburg)
Boytsova E.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gavshuk M.V., PhD (Saint-Petersburg)
Gonchar N.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Grechaniy S.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gritsinskaya V.L., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gurova M.M., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Zhetishev R.A., MD, PhD, Prof. (Nalchik)
Iordanishvili A.K., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kolbin A.S., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kosenkova T.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kokhanenko N.Yu., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Krushina T.K., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kuzmina D.A., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Lobzin Yu.V., MD, PhD, Prof., RAS academician (Saint-Petersburg)
Nemilova T.K., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Petrenko Yu.V., PhD (Saint-Petersburg)
Roshal' L.M., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Skripchenko N.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Sokolovich N.A., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Fishchev S.B., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Khavkin A.I., MD, PhD, Prof. (Moscow)

Рецензируемый научно-практический журнал
Children's medicine of the North-West
(Детская медицина Северо-Запада)

Основан в 2005 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2221-2582

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в **Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 428-р от 11.12.2023).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР),
Пи № ФС77-80534 от 1 марта 2021 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу: lt2007@inbox.ru

Address for correspondence:

Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 20,5. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60×90/8. Cond.-printed sheets 20,5. Circulation 100.
Distributed for free. The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 7. Дата выхода 11.03.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100.
Order 7. Release date 11.03.2024.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Children's medicine of the North-West» обязательна.

Редакционный совет

Антонова Л.К., д. м. н., проф. (Тверь)
Алымбаев Э.Ш., д. м. н., проф. (Кыргызстан)
Бавыкина И.А., д. м. н., доц. (Воронеж)
Балыкова Л.А., д. м. н., проф. (Саранск)
Белоусова Т.В., д. м. н., проф. (Новосибирск)
Болотова Н.В., д. м. н., проф. (Саратов)
Бородулина Т.В., д. м. н., доц. (Екатеринбург)
Галактионова М.Ю., д. м. н., доц. (Красноярск)
Гумеров А.А., д. м. н., проф. (Уфа)
Звягин А.А., д. м. н., доц. (Воронеж)
Зрячкин Н.И., д. м. н., проф. (Саратов)
Каган А.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Каганова Т.И., д. м. н., проф. (Самара)
Камалова А.А., д. м. н., проф. (Казань)
Камилова А.Т., д. м. н., проф. (Узбекистан)
Карцева Т.В., д. м. н., проф. (Новосибирск)
Кильдиярова Р.Р., д. м. н., проф. (Москва)
Легонькова Т.И., д. м. н., проф. (Смоленск)
Лобанов Ю.Ф., д. м. н., проф. (Барнаул)
Макарова В.И., д. м. н., проф. (Архангельск)
Малышкина А.И., д. м. н., проф. (Иваново)
Малявская С.И., д. м. н., проф. (Архангельск)
Маринич В.В., к. м. н., доц. (Республика Беларусь)
Мельникова И.Ю., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Миронов П.И., д. м. н., проф. (Уфа)
Мозжухина Л.И., д. м. н., проф. (Ярославль)
Мурашко М.А., д. м. н., проф. (Москва)
Налетов А.В., д. м. н., доц. (Донецк)
Нижевич А.А., д. м. н., проф. (Уфа)
Овсянников Д.Ю., д. м. н., проф. (Москва)
Павловская Е.В., д. м. н. (Москва)
Панченко А.С., д. м. н., доц. (Чита)
Печкуров Д.В., д. м. н., проф. (Самара)
Строкова Т.В., д. м. н., проф. (Москва)
Йерней Долиншек (Словения)

Editorial Board

Antonova L.K., MD, PhD, Prof. (Tver)
Alimbaev E.Sh., MD, PhD, Prof. (Kyrgyzstan)
Bavykina I.A., MD, PhD (Voronezh)
Balykova L.A., MD, PhD, Prof. (Saransk)
Belousova T.V., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)
Bolotova N.V., MD, PhD, Prof. (Saratov)
Borodulina T.V., MD, PhD (Yekaterinburg)
Galaktionova M.Yu., MD, PhD (Krasnoyarsk)
Gumerov A.A., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Zvyagin A.A., MD, PhD (Voronezh)
Zryachkin N.I., MD, PhD, Prof. (Saratov)
Kagan A.V., MD, PhD, Prof. (St. Petersburg)
Kaganova T.I., MD, PhD, Prof. (Samara)
Kamalova A.A., MD, PhD, Prof. (Kazan)
Kamilova A.T., MD, PhD, Prof. (Uzbekistan)
Kartseva T.V., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)
Kildiyarova R.R., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Legonkova T.I., MD, PhD, Prof. (Smolensk)
Lobanov Yu.F., MD, PhD, Prof. (Barnaul)
Makarova V.I., MD, PhD, Prof. (Arkhangelsk)
Malyshkina A.I., MD, PhD, Prof. (Ivanovo)
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof. (Arkhangelsk)
Marinich V.V., PhD (Republic of Belarus)
Melnikova I.Yu., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Mironov P.I., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Mozzhukhina L.I., MD, PhD, Prof. (Yaroslavl)
Murashko M.A., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Naletov A.V., MD, PhD (Donetsk)
Nizhevich A.A., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Ovsyannikov D.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Pavlovskaya E.V., MD, PhD (Moscow)
Panchenko A.S., MD, PhD (Chita)
Pechkurov D.V., MD, PhD, Prof. (Samara)
Strokova T.V., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Yyerney Dolinshek (Sloveniya)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Передовая статья

- 5 Медико-социальные аспекты жестокого обращения с детьми
Д.О. Иванов, И.Д. Ляхов, З.В. Давыдова,
Р.А. Насыров, Е.Ю. Калинина

Лекции

- 19 Рекуррентные респираторные инфекции у детей
В.Л. Грицинская
- 30 Младенческие колики
В.П. Новикова, Д.М. Магамедова

Обзоры

- 49 Особенности компонентного состава и калорийности грудного молока у матерей, страдающих ожирением
Е.А. Боголюбова, И.А. Леонова, Н.Э. Прокопьева
- 59 Современные представления о биологической роли и клиническом значении клаудинов
А.Р. Бахвалов, М.О. Цепилова,
К.Д. Полякова, Е.Ю. Калинина
- 65 Пищеводная дисфагия: клиника, диагностика, лечение. Обзор литературы
Д.С. Мануйлова, А.В. Мешков, М.М. Аль-Харес
- 75 Коллагены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта: педиатрические аспекты
Э.Э. Намоева, С.В. Торохова,
Д.Г. Пеньков, Ю.Е. Замятина
- 82 Интенсивная терапия осложнений сахарного диабета у детей
Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов,
К.В. Пшениснов, Д.В. Прометной,
В.В. Копылов, П.А. Муратов, Л.В. Дитковская

Оригинальные статьи

- 92 Оценка школьной зрелости детей, имеющих синдром дефицита внимания и гиперактивности
Е.С. Шанина, О.В. Шанина, Н.В. Евдокимова
- 98 Анализ качества жизни пациентов после хирургических операций в аспекте риска развития спаечной кишечной непроходимости
С.И. Исмаилов, А.С. Бабажанов,
Г.Б. Оразалиев, Р.Р. Байбеков,
Д.Ш. Сапаев

Editorial

- 5 Medical and social aspects of child abuse
D.O. Ivanov, I.D. Lyakhov, Z.V. Davydova,
R.A. Nasyrov, E.Yu. Kalinina

Lectures

- 19 Recurrent respiratory infections in children
V.L. Gritsinskaya
- 30 Infantile colic
V.P. Novikova, D.M. Magamedova

Reviews

- 49 Features of the component composition and calorie content of breast milk in obese mothers
E.A. Bogolyubova, I.A. Leonova, N.E. Prokopeva
- 59 Modern concepts on the biological role and clinical significance of claudins
A.R. Bakhvalov, M.O. Tsepilova,
K.D. Polyakova, E.Yu. Kalinina
- 65 Esophageal dysphagia: clinical picture, diagnosis, treatment. Literature review
D.S. Manuilova, A.V. Meshkov, M.M. Al-Hares
- 75 Collagens in the gastrointestinal mucosa: pediatric aspects
E.E. Namoeva, S.V. Torokhova,
D.G. Penkov, J.E. Zamjatina
- 82 Intensive care of complications of diabetes mellitus in children
Yu.S. Aleksandrovich, D.O. Ivanov,
K.V. Pshenisnov, D.V. Prometnoy,
V.V. Kopylov, P.A. Muratov, L.V. Ditkovskaya

Original papers

- 92 Assessment of school maturity of children with attention deficit hyperactivity syndrome
E.S. Shanina, O.V. Shanina, N.V. Evdokimova
- 98 Analysis of the quality of life of patients after surgical operations in terms of the risk of developing adhesive intestinal obstruction
S.I. Ismailov, A.S. Babajanov,
G.B. Orazaliev, R.R. Baybekov,
D.S. Sapaev

107 Особенности композиционного состава тела у детей с различной степенью ожирения
А.Е. Кари, Н.В. Евдокимова

114 Мониторинг оксигенации тканей почек у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде
Е.А. Соловьева, Е.П. Романова, Е.В. Тризна, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович

Заметки из практики

123 Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии. Клинический случай
И.Н. Марковская, И.А. Лисица, Ю.В. Кузнецова, Н.Н. Абрамова, Е.В. Тризна, А.В. Мешков, И.С. Новикова, Ю.А. Белецкая, А.Н. Завьялова

136 Клиническое наблюдение пациента с дистальным ренальным тубулярным ацидозом с тугоухостью
Н.Э. Прокопьева, Л.А. Фирсова, В.П. Новикова, О.В. Козловская, Л.В. Кирюхина

143 Галактоземия I типа: случай из практики
А.В. Налетов, Н.А. Марченко, А.И. Борискина, Д.И. Масюта

148 Синдром Уилки как осложнение ошибочно диагностированной болезни Крона
М.А. Аманова, В.В. Холостова, А.Ю. Разумовский, А.Н. Смирнов, А.И. Хавкин, З.Б. Митупов, А.Г. Маннанов, М.С. Кузнецова

Персоналии

156 Доктору медицинских наук, профессору Константину Альбертовичу Шаповалову — 70 лет
А.А. Тентюкова

Информация

159 Правила для авторов

107 Features of body composition in children with different degrees of obesity
A.E. Kari, N.V. Evdokimova

114 Monitoring of renal tissue oxygenation in young children with congenital heart disease in the perioperative period
E.A. Solovyeva, E.P. Romanova, E.V. Trizna, K.V. Pshenishnov, Yu.S. Aleksandrovich

Practical notes

123 Dynamics of microbiome development in a child hospitalized in the intensive care unit for a long period of time. Clinical case
I.N. Markovskaya, I.A. Lisitsa, Yu.V. Kuznetsova, N.N. Abramova, E.V. Trizna, A.V. Meshkov, I.S. Novikova, Yu.A. Beletskaya, A.N. Zavyalova

136 Clinical case of a patient with distal renal tubular acidosis with hearing loss
N.E. Prokopyeva, L.A. Firsova, V.P. Novikova, O.V. Kozlovskaya, L.V. Kiryukhina

143 Galactosemia type I: a case from practice
A.V. Nalyotov, N.A. Marchenko, A.I. Boriskina, D.I. Masyuta

148 Wilkie syndrome as a complication of misdiagnosed Crohn's disease
M.A. Amanova, V.V. Kholostova, A.Yu. Razumovsky, A.N. Smirnov, A.I. Khavkin, Z.B. Mitupov, A.G. Mannanov, M.S. Kuznetsova

Personalities

156 Doctor of Medical Sciences, Professor Konstantin Albertovich Shapovalov is 70 years old
A.A. Tentyukova

Information

159 Rules for authors

УДК 347.627.2.023+364.65+179.2+340.62+364.043.4+364.28
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.98.73.001

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЖЕСТОКОГО ОБРАЩЕНИЯ С ДЕТЬМИ

© Дмитрий Олегович Иванов, Иван Дмитриевич Ляхов, Злата Вячеславовна Давыдова,
Руслан Абдуллаевич Насыров, Елена Юрьевна Калинина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Злата Вячеславовна Давыдова — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. Д.Д. Лохова.
E-mail: zлата.davydova@rambler.ru ORCID ID: 0000-0002-6673-8230 SPIN: 7016-7086 Scopus Author ID: 57218215648

Для цитирования: Иванов Д.О., Ляхов И.Д., Давыдова З.В., Насыров Р.А., Калинина Е.Ю. Медико-социальные аспекты жестокого обращения с детьми // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.98.73.001>

Поступила: 04.12.2023

Одобрена: 27.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. В статье представлен обзор литературы по проблеме жестокого обращения с детьми, которая до недавнего времени в нашей стране замалчивалась и не имела такой актуальности, как сейчас. Указом Президента РФ В.В. Путина период с 2018 по 2027 годы объявлен десятилетием детства в России; одним из национальных приоритетов страны является обеспечение благополучного и защищенного детства. Выявление и профилактика различных форм детского неблагополучия и жестокого обращения с детьми — важная медико-социальная проблема. Для эффективного предупреждения и выявления жестокого обращения с детьми, а также его влияния на психоэмоциональное состояние, социальную адаптацию, детскую заболеваемость и смертность, травматизм и инвалидизацию, необходим междисциплинарный подход с привлечением социально-правовых сотрудников, педагогов и врачей всех специальностей.

Ключевые слова: жестокое обращение с детьми; пренебрежение; запущенность; истязание; сексуальное насилие; физическое насилие; психологическое насилие; эмоциональное насилие; образовательное пренебрежение; медицинское пренебрежение; вред здоровью; судебно-медицинская экспертиза.

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF CHILD ABUSE

© Dmitry O. Ivanov, Ivan D. Lyakhov, Zlata V. Davydova,
Ruslan A. Nasyrov, Elena Yu. Kalinina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Zlata V. Davydova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine named after D.D. Lokhov. E-mail: zлата.davydova@rambler.ru ORCID ID: 0000-0002-6673-8230
SPIN: 7016-7086 Scopus Author ID: 57218215648

For citation: Ivanov DO, Lyakhov ID, Davydova ZV, Nasyrov RA, Kalinina EYu. Medical and social aspects of child abuse. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):5-18. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.98.73.001>

Received: 04.12.2023

Revised: 27.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The article provides a review of the literature on the problem of child abuse, which until recently was hushed up in our country and did not have the same relevance as it does now. By decree of the President of the Russian Federation V.V. Putin, the period is 2018 to 2027. declared the decade of childhood in Russia, one of Russia's national priorities is to ensure a prosperous and protected childhood. Identification and prevention of various forms of childhood ill-being and child abuse is an important medical and social problem. To effectively prevent and identify child abuse, as well as its impact on the psycho-emotional state, social adaptation, childhood morbidity and mortality, injuries and disabilities, an interdisciplinary approach is required with the involvement of socio-legal employees, teachers and doctors of all specialties.

Key words: child abuse; neglect; torture; sexual abuse; physical abuse; psychological abuse; emotional abuse; educational neglect; medical neglect; harm to health; forensic examination.

Проблема жестокого отношения к детям актуальна во всем мире [1]. В настоящее время в России вопросы детского неблагополучия также рассматриваются; они требуют своего разрешения в общей структуре государственных задач, связанных с демографической политикой, улучшением качества жизни, созданием необходимых и достаточных условий для формирования и развития полноценной личности. В последнее десятилетие обеспечение благополучного и защищенного детства стало одним из национальных приоритетов России. Проводятся кампании по снижению детской смертности, улучшению здоровья детского населения и повышению качества оказания медицинской помощи детям. 29 мая 2017 года Президент РФ В.В. Путин подписал Указ об объявлении 2018–2027 годов **Десятилетием детства в России**. Цель Указа — «совершенствование государственной политики в сфере защиты детства, учитывая результаты, достигнутые в ходе реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы». Правительством РФ был разработан План мероприятий до 2020 года. Одним из основных направлений которого являлось **создание системы защиты и обеспечения прав и интересов детей** [2].

Тем не менее в последние годы в России наблюдается рост числа преступлений, совершенных против семьи и несовершеннолетних. В ежегодных государственных докладах «О положении детей в Российской Федерации» приводятся статистические данные, характеризующие критическое положение детей в современной России. Так, за последние 3 года число детей, ставших жертвами преступлений, увеличилось на 4,5% (2021 год — 112 387; 2020 год — 94 881; 2019 год — 107 571). Ежегодно возрастало количество преступлений против половой неприкосновенности и половой свободы несовершеннолетних (2021 год — 16 887; 2020 год — 15 822; 2019 год — 14 755) и детей (2021 год — 12 251; 2020 год — 11 287; 2019 год — 11 462).

В государственном докладе о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации за 2021 год отмечается, что только в отношении родителей или иных законных представителей, не исполняющих обязанности по воспитанию несовершеннолетних, допускающих жестокое обращение с детьми, в 2021 году возбуждено 1342 уголовных дела по признакам преступлений, предусмотренных статьей 156 УК РФ (2020 год — 1288; 2019 год — 1491). Анализ ситуации, связанной с защитой несовершеннолетних от преступных посягательств, свидетельствует о том, что более половины преступлений в отношении детей совершается родителями или иными законными представителями (2021 год — 57,5%; 2020 год —

52,6%; 2019 год — 55,1%). На фоне увеличения общего числа преступлений в отношении детей (2021 год — 59 426; 2020 год — 47 514; 2019 год — 54 720) возросло количество особо тяжких (2021 год — 1345; 2020 год — 956; 2019 год — 957) и тяжких (2021 год — 477; 2020 год — 434; 2019 год — 421) преступлений, а также преступлений средней (2021 год — 313; 2020 год — 274; 2019 год — 327) и небольшой тяжести (2021 год — 57 291; 2020 год — 45 850; 2019 год — 53 015). По результатам обследований установлено 14,5 тысяч фактов ненадлежащего исполнения обязанностей по содержанию и воспитанию детей. В отношении родителей (иных законных представителей), злостно уклоняющихся от исполнения обязанностей по уходу за детьми, территориальными органами МВД России инициативно направлены в органы опеки 557 материалов для рассмотрения вопроса о лишении либо ограничении родительских прав.

В докладе уполномоченного по правам ребенка М.А. Львовой-Беловой за 2021 год сообщается, что число попыток суицида среди несовершеннолетних за последние три года увеличилось почти на 13% (с 3253 до 3675 случаев), а число повторных попыток — на 92,5% (с 188 до 362 случаев). Согласно данным Следственного Комитета РФ, в 2021 году число детских самоубийств возросло на 37,4% по сравнению с 2020 годом и составило 753 случая. В 2018 году СК РФ зафиксировал 788 суицидов среди несовершеннолетних, в 2019 году — 737, а в 2020 году — 548 [3]. Таким образом, проблема детского неблагополучия и жестокого обращения с детьми в российском обществе стабильно набирает обороты.

В современной России о проблемах насилия над детьми в семьях стали говорить с начала 1990-х годов, когда стали создаваться приюты, социально-реабилитационные центры, кризисные службы. Большинство детей, попадающих в эти учреждения, непосредственно сталкивались в своей жизни с насилием или жестоким обращением и переживали его последствия. Этим детям не столько избивали (хотя многие из них физически наказывались), сколько не кормили, не водили в школу, не уделяли внимания, не заботились и не любили. В связи с этим понятие «насилие» в данном контексте употребляется несколько условно. В русском языке термин «насилие» обычно относится к конкретным действиям («бьют», «насилуют») и не учитывает все многообразие действий (либо бездействия) со стороны взрослых, наносящих вред ребенку. Ситуации, когда совсем маленького ребенка оставляют без присмотра дома или на улице, по многу часов заставляют стоять в углу, регулярно унижают и называют «идиотом», раздевают и ласкают половые органы, показывают порнографические фильмы,

плохо кормят и одевают, не создают условия для обучения, предъявляют завышенные требования и ожидания, а потом наказывают за несоответствие им, — все эти ситуации имеют очень много общего по своим последствиям, но некоторые из них никак нельзя назвать насилием в обыденном понимании этого слова. Все это — «дурное», «жестокое», «неправильное» обращение с ребенком в семье, которое травмирует и негативно сказывается на его развитии и здоровье. Такое обращение может быть как осознанным, так и неосознанным, может быть связано как с внешними факторами, так и с особенностями родителей и ребенка, может определяться какими-то действиями взрослого или, наоборот, его бездействием (например, необеспечением безопасности).

В 1999 году в одном из докладов Всемирной организации здравоохранения [4] было сформулировано следующее определение жестокого обращения с детьми: «Насилие над детьми (childabuse), или жестокое обращение (maltreatment), включает все формы физического и/или эмоционального жестокого обращения, сексуального насилия, пренебрежения, невнимания и эксплуатации в коммерческих или иных целях, что приводит к нанесению реального или потенциального вреда здоровью, выживаемости, развитию или достоинству ребенка в контексте взаимосвязи ответственности, доверия или власти». Причинами детского неблагополучия и жестокого обращения с детьми отчасти служат многочисленные этнические и социальные конфликты, резкое падение общественных нравов, утрата лучших традиций семейного воспитания. Увеличение количества асоциальных семей, семей с низким уровнем дохода либо находящихся за чертой бедности, их социальная изоляция, алкоголизм и наркомания родителей способствуют повышению уровня общей агрессии и гнева во взаимоотношениях родителей с детьми. С этих позиций многие авторы рассматривают детское неблагополучие как социальную проблему общества [5–9].

Проведенные исследования родителей, среди которых выявлены случаи жестокого обращения со своими детьми, показали, что у них имеются следующие психологические, поведенческие или личностные особенности: низкая самооценка, несдержанность, незрелость, склонность к диктату, агрессивность, отгороженность от семьи и друзей [10–12]. При этом было отмечено, что жестокое обращение с детьми представляет собой гораздо более сложное явление, чем просто следствие патологического развития отдельно взятой личности. Многие авторы выделяют ряд факторов, определяющих развитие «синдрома жестокого обращения с детьми», таких как особенности взаимоотношений родителя и ребенка, сложившийся семейный уклад

и проблемы внутри семьи, стрессы, обусловленные социально-экономической средой, в которой проживает семья, и, в более широком смысле слова, — общественными условиями [13–21].

По мнению Дж. Боулби, автора теории психологической привязанности ребенка к его матери, для нормального развития младенец должен получать достаточно тепла и нежности от тех, кто его растит. Привязанность к матери или лицу, ее заменяющему, для младенца является генетически запрограммированным процессом, обеспечивающим его выживание. Формирование привязанности матери к ребенку реализуется опосредованно, через социально-психологические факторы, к числу которых относятся: взаимоотношения с отцом ребенка, желанность беременности, собственный социально-экономический статус, наличие поддержки семьи, ее ожидания от ребенка [22].

Э.Г. Эйдемиллер, В.В. Юстицкис в своей работе «Психология и психотерапия семьи» приводят примеры типов семей, где наиболее часто встречается насилие над ребенком:

- семьи, где физическое насилие является способом решения возникающих проблем, становясь частью семейных отношений;
- семьи, где мать или отец страдают алкоголизмом, что разрушает эмоциональные связи между родителями и детьми и, как следствие, снимает моральные и нравственные запреты на насилие в отношении детей, в том числе и сексуальное;
- семьи, где супружеские отношения нарушены по разным причинам и отсутствует возможность удовлетворения своих сексуальных потребностей вне семьи, что может привести к сексуальному насилию или растлению детей;
- социально изолированные семьи, где родители сами избегают связывать себя сколько-нибудь близкими отношениями с окружающими людьми и даже с родственниками;
- дисфункциональные семьи, в которых ребенок вследствие необходимости сам берет на себя обязанность матери по отношению к младшим [23].

Роль семьи в развитии жестокого отношения к ребенку изучалась и другими авторами [22, 24–27].

Хотя по данным некоторых исследователей сексуальное и психологическое насилие с одинаковой частотой встречаются как в обеспеченных, так и в бедных семьях, в семьях с низким достатком дети часто служат мишенью для отрицательных эмоций родителей в виде различных форм насилия [28]. Особенно заметно увеличение различных проявлений насилия по отношению к детям в периоды общественных и социально-экономических изменений [29]. Традиции и обычаи, принятые в

конкретной культуре, могут диктовать жестокость в практике воспитания детей. Например, в некоторых странах Ближнего Востока и Азии практикуется женское обрезание. Установлено, что около 100–140 млн девушек и женщин во всем мире подверглись той или иной форме обрезания, и 2 млн ежегодно подвергаются риску из-за этой процедуры (большинство этих женщин — жительницы Африки, Ближнего Востока и Азии). Женское обрезание может проводиться в младшем и старшем детском возрасте, в подростковом периоде. Преднамеренное повреждение здоровых органов по немедицинским причинам осуждается Всемирной организацией здравоохранения, Международной конфедерацией акушерок и Международной федерацией акушеров и гинекологов. Женское обрезание расценивается как форма насилия над девушками и женщинами [30, 31].

В МКБ-10 диагноз «Синдром жестокого обращения с ребенком» входит в класс XIX «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» с подрубриками: T.74.0 — Оставление без внимания или заброшенность; T.74.1 — Физическая жестокость; T.74.2 — Сексуальная жестокость; T.74.3 — Психологическая жестокость; T.74.8 — Другие симптомы жестокого обращения; T.74.9 — Синдром неуточненного жестокого обращения [32].

Большинство авторов выделяют четыре основных вида жестокого обращения с детьми: физическое насилие, сексуальное насилие, психологическое или эмоциональное насилие и пренебрежение основными нуждами ребенка [14, 22, 33].

Пренебрежение (neglect) — это неспособность обеспечить основные потребности ребенка. Пренебрежение может быть физическим, образовательным, медицинским или эмоциональным. По данным тех стран, где ведется подробный статистический учет случаев пренебрежения нуждами детей, этот вид жестокого обращения встречается наиболее часто и напрямую связан с высоким уровнем заболеваемости и смертности детей [34, 35].

Физическое пренебрежение — это самый распространенный вид запущенности, проявляющийся в неспособности удовлетворить основные потребности ребенка в пище, жилье и одежде, не связанный с нехваткой финансовых ресурсов. Физическая запущенность включает в себя также недостаточный родительский контроль, отказ от ребенка, изгнание из дома и отказ от убежавшего ребенка, который хочет вернуться домой.

Педагогическая запущенность включает в себя невозможность организовать адекватное обучение ребенка в средней школе, в том числе неспособность записать ребенка в школу или попустительство к хроническим прогулам, а также от-

сутствие обучения для детей с особыми образовательными потребностями. Более подробно считаем необходимым остановиться на нечасто упоминаемом, но нередко в последнее время встречаемом виде пренебрежения — медицинском пренебрежении (или медицинской запущенности).

Медицинское пренебрежение (medical neglect) — это откладывание или лишение ребенка лицами, обязанными заботиться о нем и обеспечивать уход за ним, необходимой медицинской помощи или хирургического вмешательства при состояниях, которые опасны для жизни или причиняют здоровью вред различной степени тяжести [37, 38]. К случаям медицинской запущенности следует относить не только ситуации, которые угрожают жизни ребенка, но и легкие или средней тяжести, которые потенциально угрожают здоровью ребенка (например, отсутствие профилактических осмотров, в том числе стоматолога). Существует несколько форм медицинской запущенности:

- откладывание обращения за медицинской помощью (родители не обращают внимания на очевидные симптомы тяжелого заболевания у ребенка или не предоставляют ребенку надлежащую профилактическую помощь);
- нерегулярная медицинская помощь хронически больным детям (недостаточная приверженность лечению: родители не соблюдают режим лечения ребенка, не дают препараты в точно указанное время, в полной дозе, не выполняют рекомендации по питанию и хранению препаратов, не приводят ребенка к врачу для регулярного диспансерного наблюдения);
- лишение медицинской помощи (родители осознанно отказываются выполнять медицинские рекомендации);
- отказ от прививок.

Не существует единой причины, по которой родители несвоевременно обращаются за медицинской помощью или не выполняют в полной мере рекомендации врача либо лишают ребенка рекомендованной врачом медицинской помощи. Случаи медицинской запущенности, как правило, являются результатом комплекса факторов и причин со стороны родителей, семьи, ребенка и общества. Наиболее часто медицинская запущенность наблюдается в случаях наличия у ребенка тяжелого неизлечимого заболевания, пороков развития, нарушения психомоторного или когнитивного развития. Факторами риска медицинской запущенности также являются другие ситуации в семье: неполная семья, многодетная семья, низкий социально-экономический уровень семьи, изолированность семьи (территориальная, социальная), особенности личности родителей — наличие алкогольной или наркотической зависимости, умственной отстало-

сти, социальной незрелости, депрессии, психических или психологических расстройств, которые характеризуются равнодушием или неспособностью к сочувствию [36–38]. Недостаточная информированность родителей о сути проблемы, отсутствие достаточных общих знаний и культуры (в том числе санитарно-гигиенических знаний и культуры здоровья), недоверие к врачам и отсутствие партнерских отношений с медицинскими работниками играют важную роль в возникновении случаев медицинской запущенности.

Диагностика медицинской запущенности у детей сложна и всегда требует убедительного подтверждения. Медицинской запущенностью следует считать ситуацию, если медицинская помощь доступна и имеет очевидный или доказанный положительный эффект для здоровья ребенка, но не используется по инициативе родителей (законных представителей), с выделением следующих критериев:

- не обращение за медицинской помощью при реальном или потенциальном риске здоровью или жизни ребенка;
- отказ от медицинской помощи (операции, переливания крови, трансплантации органа);
- пренебрежение или невыполнение медицинских рекомендаций (несоблюдение диспансерного наблюдения, приема лекарственных препаратов, ограничения физической нагрузки);
- игнорирование профилактических мероприятий (прививок) при отсутствии медицинских противопоказаний.

Первоочередным аспектом профилактики медицинской запущенности является санитарно-просветительская работа с родителями (законными представителями), при которой должно быть доказательно объяснено, что лечение (профилактика) дает больше преимуществ, чем естественное течение болезни без медицинских вмешательств, отказ от лечения усугубит вред здоровью ребенка, а профилактика инфекционных заболеваний путем вакцинации создает не только индивидуальный, но и коллективный иммунитет, который является залогом для распространения инфекции и возникновения эпидемий.

Важную роль в доказательстве того, что медицинское вмешательство действительно необходимо (имеет очевидный или доказанный эффект), призваны играть национальные стандарты медицинской помощи и унифицированные клинические протоколы. Доступность медицинской помощи должны определять локальные клинические протоколы. Актуальной медицинской задачей в настоящее время является разработка четких критериев/индикаторов, определяющих, какой объем помощи, предоставляемой родителями, следует считать

недостаточным при наличии у ребенка конкретных заболеваний.

Эмоциональное пренебрежение, которое, как и эмоциональное насилие, является трудно доказуемым, включает в себя невнимание к потребности ребенка в любви, отказ или непредоставление необходимой психологической поддержки, хроническое или экстремальное супружеское насилие в присутствии ребенка (например, избивание матери, убийство).

Физическое насилие — это преднамеренное нанесение ребенку повреждений или травм родителями либо лицами, их заменяющими, или другими взрослыми, в результате чего у ребенка возникают нарушения физического и/или психологического здоровья и развития либо наступает летальный исход [39]. Физическое насилие может варьировать от дисциплинарных воздействий с незначительными поверхностными повреждениями (кровоподтеки, ссадины) до смертельных травм, быть однократным или систематическим. Физическое насилие включает в себя наказание, которое не соответствует возрасту ребенка, его физическому развитию, состоянию здоровья, интеллектуальному или эмоциональному состоянию. К физическому насилию относятся: избивание ребенка (удары кулаками или пинками по телу или голове), прижигание, удары руками по ягодицам, подзатыльники, пощечины, вырывание или выстригание клоchieв волос, резкое и интенсивное встряхивание, обливание холодной водой, болезненное щипание, выкручивание уха, требования к ребенку стоять на коленях или длительно стоять в неудобной позе, принуждение к вкладыванию в рот острого перца, соли, пищевой соды [4]. Свидетельством физического насилия, прежде всего, являются повреждения мягких тканей. Но не стоит забывать, что повреждения могут носить и случайный характер, т. е. начинаться непреднамеренно. Перед судебно-медицинским экспертом всегда стоит вопрос о ситуации формирования повреждения, поэтому экспертной практикой накоплен немалый перечень признаков, позволяющих дифференцировать повреждения, сформировавшиеся в результате случайного или же умышленного воздействий. Кровоподтеки, которые формируются при умышленных воздействиях, множественны, различной давности, они локализируются в области ягодиц, бедер, гениталий, щек, шеи и других частей тела, их форма и размеры соответствуют характеристикам предмета, от действия которого сформировалось повреждение; при этом обращает на себя внимание несоответствие рассказа родителей о времени травмы и объективной давности кровоподтека (объективное определение происходит посредством фиксации его цвета). Раны (в частности, от укуса зубами) имеют овальную

форму, неровные кровоподтечные края (от укусов кошки или собаки формируются раны треугольной формы, кровоподтеки нехарактерны). Переломы также имеют некоторые особенности: характерным является перелом акромиального конца ключицы (он формируется, если руку ребенка резко «дернуть» вверх), наличие нескольких переломов в различной стадии заживления.

Сексуальное насилие — это вовлечение ребенка (с его согласия или без такового) в прямые или не прямые акты сексуального характера со взрослым с целью получения последним сексуального удовлетворения или выгоды, в результате которых наносится вред физическому и психическому здоровью ребенка и появляются отклонения в поведении, затрудняющие дальнейшую социальную адаптацию [40]. Р. Саммит для обозначения процесса вовлечения ребенка в сексуальную активность предложил термин «синдром аккомодации», включающий пять стадий: 1-я стадия — секретность, 2-я стадия — беспомощность, 3-я стадия — приспособление, 4-я стадия — попытка признания или раскрытия, 5-я стадия — отступление [41]. Распределение жертв сексуального насилия по возрасту выглядит следующим образом: около 25% — 0–5 лет, около 35% — 6–11 лет и 40% — 12–17 лет [42–46].

При судебно-медицинском обследовании выявляются следующие признаки (физические индикаторы сексуального насилия): повреждения области гениталий, анальной области в виде ссадин, разрывов, кровоподтеков, пигментации; нарушения целостности девственной плевы; «зияние» ануса; обнаружение заболеваний, передающихся половым путем, инфекции мочевыводящих путей; беременность; недержание мочи и кала; психосоматические болезни и нервно-психические расстройства [47–49].

Эмоциональное (психологическое) насилие — это однократное или хроническое психическое воздействие на ребенка, враждебное или безразличное отношение, а также другое поведение родителей и лиц, их заменяющих, которое вызывает у ребенка нарушение самооценки, утрату веры в себя, затрудняет его развитие и социализацию [50]. Проявлениями психического насилия по Дж. Гарбери являются: игнорирование, отвержение, угрозы, в том числе угрозы с замахиванием кулака или тяжелого предмета, терроризация, изолирование, развращение. Данный вид насилия может осуществляться не только в семье, но и в различных учреждениях (так называемое институциональное насилие) [51].

Последствия жестокого обращения. Некоторые авторы считают, что результатом насилия или пренебрежения основными нуждами детей

являются последствия, которые можно определить как их травматизацию [52]. В данном смысле понятие травмы, применяемое к жестокому обращению с детьми, включает вызванные действиями родителей или лиц, их заменяющих, нарушения психологического, эмоционального, когнитивного и социального функционирования ребенка. По данным А.Л. Задарновского и соавт. [53], при семейном насилии, кроме прямого физического воздействия, имеет также место длительный стресс (как повреждающий фактор), вызывающий формирование стойких нарушений здоровья. Данный факт позволяет сделать вывод, что у жертв насилия в семье при длительном его существовании и повреждающем воздействии на состояние здоровья имеется группа соматических расстройств, у которых прослеживается этиопатогенетическая связь с фактами насилия, что подтверждается клинической практикой. Как показали исследования [54, 55], детям, перенесшим такую выраженную психическую травму, как жестокое обращение в семье, в большинстве случаев свойственно наличие всех симптомов посттравматического стрессового расстройства: навязчивое воспроизведение травматической ситуации, повышенная физиологическая возбудимость и нарушение функционирования.

В результате жестокого обращения и отсутствия заботы в раннем возрасте у детей происходят нарушения в основных нейробиологических системах: в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (стрессовая реакция), миндалевидном теле (процессы обработки эмоций и эмоции регулирования), гиппокампе (процессы обучения и памяти), мозолистом теле (интеграция функций между полушариями) и префронтальной коре головного мозга (высшие когнитивные регуляторные и исполнительские функции) [56]. Характер изменений зависит от периода жизни, т.е. возраста ребенка. Период младенчества и раннего детства — наиболее уязвимый период для возникновения тяжелых последствий жестокого обращения в диапазоне от нарушения развития и созревания головного мозга до смертельных исходов. Основной формой физического насилия в периоде раннего детства являются удары по голове и телу, сопровождающиеся черепно-мозговыми травмами, повреждениями внутренних органов, переломами; в этом возрасте опасно и чрезмерно энергичное потряхивание за конечности или плечи, которое может вызывать скрытые внутрочерепные и внутриглазные кровотечения без признаков внешних травм (battered child syndrome — синдром избитого ребенка) [57]. Последствия пренебрежения или недобросовестного ухода также драматичны. Несоблюдение норм ухода приводит к нарушению режима питания, регулярного сна, что проявляется значительным

отставанием в физическом развитии вплоть до депривационной карликовости [58]. Последствия эмоционального пренебрежения проявляются в поведенческих признаках задержки психического развития: отсутствие улыбки и мимической экспрессии, наличие выражения отвращения во взгляде, использование самостимулирующих действий, нетерпимость к изменениям в привычной обстановке, низкий уровень активности [59].

У детей дошкольного и раннего школьного возраста, подвергшихся жестокому обращению, были обнаружены нарушения интеллектуального и речевого развития без признаков неврологических нарушений. Когнитивный дефицит, возможно, вызван влиянием физического насилия на способности к обработке социальной информации; измененные результаты данного процесса приводят к хроническому агрессивному поведению, склонности к поиску социальных провокаций [60]. В частности, исследования электропотенциалов головного мозга у детей с психотравмирующим опытом показывают картины нервной активации во время выполнения задач, требующих исполнительных функций, аналогичные наблюдающимся закономерностям у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [61]. Первые попытки суицидов и членовредительства среди детей, перенесших жестокое обращение, появляются в возрасте 7–12 лет [62], также дети этого возраста обнаруживают повышенный уровень депрессии, безнадежности и низкой самооценки. Данный возрастной период уязвим к воздействию факторов эмоционального насилия: третирование, терроризирование и запугивание ребенка (например, постоянное умаление ребенка или уничтожение любимого объекта).

С наступлением полового созревания увеличиваются риски сексуального насилия, набирая свою максимальную выраженность в подростковый период. Темпы сексуального насилия в 1,5–3 раза выше среди девочек, чем среди мальчиков [63]. Выделяют ближайшие и отдаленные последствия сексуального насилия у несовершеннолетних. К ближайшим последствиям относятся нетравматические (инвазивные) и травматические. Нетравматические последствия представлены беременностью (7,7%), заболеваниями, передающимися половым путем (26,9%), неспецифическим кольпитом (28%). Травматические последствия делятся на анатомические и функциональные. Анатомические: чаще всего отек (21,9%), разрывы (15,6%), гиперемия (14,8%), ссадины (14%), надрывы (5,5%), кровоизлияния (4,3%), рубцы (4,4%), повреждения плывы (48,7%), повреждения преддверия влагалища (19,5%). Соматические повреждения выявлены в 20,5% случаев. Процент жертв, имеющих какие-либо психологические проблемы (в основ-

ном посттравматический синдром, психозы и депрессивные реакции) после сексуального насилия над ними, варьирует от 46,9 до 55,1%. Среди отдаленных последствий чаще были нарушения менструального цикла (11,6%) — гинекологические последствия — и вагинизм центрального генеза, психоэмоциональная дезадаптация, сексуальные дисфункции и другие нарушения. [64]. Сексуальное надругательство также способствует проявлению депрессивных и шизофреноподобных расстройств и приводит до трети пострадавших подростков к совершению суицидальных действий [65].

Последствиями эмоционального насилия являются психосоматические болезни (бронхиальная астма, дерматиты и др.) [66, 67].

У взрослых жестокое обращение в детстве является причиной психологических нарушений (беспомощность, низкая самооценка, чувство вины, стыд), поведенческих и эмоциональных расстройств (стрессовые расстройства, наркологические заболевания, трудности в близких или интимных отношениях, диссоциативные (травматические) амнезии, диссоциативное расстройство идентичности, пограничное и антисоциальное расстройство личности, соматизация и другие медицинские проблемы, переедание) [68, 69]. Последствия такого насилия длительное время могут протекать скрыто, проявляясь во взрослом возрасте склонностью повторять неблагополучный опыт и предрасположенностью попадать в неблагоприятные ситуации (victimization) [70, 71].

В последнее время диагноз «синдром жестокого обращения с ребенком» все чаще используется в медицинских документах российскими детскими хирургами, травматологами и педиатрами. Официальная статистика детского травматизма и смертности не отражает в полной мере всего количества детей, пострадавших от жестокого обращения [72, 73]. Пренебрежение нуждами детей «маскируется» за набором иных диагнозов: гипотрофия, дерматит, стрептодермия, эксикоз и пр. Эти диагнозы не отражают истинных причин развития выявленных заболеваний и, следовательно, не дают оснований для реагирования соответствующих ведомств. Таким же образом в «невидимой зоне» остаются случаи ухудшения состояния здоровья несовершеннолетних в результате пренебрежения их законными представителями медицинской помощью (запущенные формы заболеваний, инвалидизация и пр.). Вследствие нормативно-правовой неопределенности в унификации таких диагнозов случаи ненадлежащего ухода и пренебрежения медицинской помощью со стороны законных представителей ребенка редко сообщаются медицинскими работниками [74]. В свете повышенного внимания к качеству оказания медицинской помощи

населению этот пробел имеет отрицательные правовые последствия, в первую очередь для самих медицинских работников и медицинских организаций, так как родители (или законные представители) могут обратиться с жалобой в прокуратуру на то, что медицинская помощь оказана недолжным образом.

Насилие долгое время не рассматривалось как проблема здравоохранения, так как это крайне расплывчатый и сложный феномен. Представление о том, что приемлемо, а что неприемлемо в поведении человека, что считать вредом или ущербом, зависит от культурных и правовых норм, существующих в данном обществе, и постоянно пересматривается по мере того, как меняются ценности и социальные нормы. Тем не менее медицинские учреждения (наряду с образовательными учреждениями) являются той первой линией, где можно увидеть признаки насилия над детьми. Они играют важнейшую роль в выявлении и преодолении синдрома жестокого обращения с ребенком. Для этого педагоги и врачи должны быть ознакомлены с этой проблемой и должны знать о мерах, которые необходимо предпринять для прекращения жестокого обращения с детьми и защите их прав.

Таким образом, для эффективного предупреждения и выявления жестокого обращения с детьми, а также его последствий с влиянием на психоэмоциональное состояние, социальную адаптацию, детскую заболеваемость и смертность, травматизм и инвалидизацию, необходим междисциплинарный подход с привлечением социально-правовых сотрудников, педагогов и врачей всех специальностей. Внимательное отношение к маленькому пациенту, совершенствование методик оценки состояния здоровья детей с пересмотром современных нормальных антропометрических росто-весовых и функциональных показателей в разных возрастных группах, соблюдение стандартов осмотра и регламента описания повреждений помимо лечебно-диагностических целей имеет огромное значение при производстве судебно-медицинских экспертиз по делам жестокого обращения с детьми при определении степени тяжести причиненного вреда здоровью, что позволяет следственным органам правильно квалифицировать деяние и совершать правосудие.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Педиатрия по Нельсону: в 4 т. / под ред. Р.М. Клигмана, Дж.У. Сент-Джима III, Н.Дж. Блума и др.; пер. с англ. под ред. Д.О. Иванова, С.А. Сайганова, И.Ю. Мельниковой, В.П. Новиковой. 21-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023: 1.
2. Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации, 2021 год. URL: <https://mintrud.gov.ru/docs/2482?ysclid=lqnhm0frcd338613515> (дата обращения: 17.12.2023).
3. В России выросло число детских суицидов и их попыток. РБК. URL: <https://www.rbc.ru/society/07/07/2022/62c594289a7947eece23ead6?from=copy> (дата обращения: 27.12.2023).
4. Насилие и его влияние на здоровье. Доклад о ситуации в мире. Под ред. Э.Г. Круга, Л.Л. Дальберг, Д.А. Мерси и др.; пер. с англ. Всемирная организация здравоохранения. М.: Весь Мир; 2003.
5. Насилие и жестокое обращение с детьми: источники, причины, последствия, решения. Учебное пособие. Под ред. Е.Н. Волковой. СПб.: Книжный дом; 2011.
6. Капцова Е.А. Особенности самосознания подростков при различном восприятии семейной ситуации. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М.; 2002.
7. Мэш Э., Вольф Д. Детская патопсихология. Нарушения психики ребенка. СПб.: ПРАЙМ-ЕВРОзнак; 2007.
8. Очирова А.В. Проблема жестокого обращения с детьми в современной семье: социологический анализ. Автореф. дис. ... канд. социол. наук. СПб.; 2005.
9. Социальная педагогика: курс лекций. Под общ. ред. М.А. Галагузовой. М.: Гуманит, ВЛАДОС; 2000.
10. Здравомыслова Е.М. Насилие в семье и кризис традиционной концепции воспитания. Человек и семья: материалы науч.-практ. конф. М.; 2000.

11. Кулиш О.Г. Взаимосвязь образа семьи и развития самосознания у детей дошкольного, младшего школьного и подросткового возраста. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М.; 2005.
12. Prino C.T., Peyrot M. The effect of child physical abuse and neglect on aggressive, withdrawn, and prosocial behavior. *Child Abuse Negl.* 1994; 18(10): 871–84.
13. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. URL: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
14. Сафонова Т.Я., Цимбал Е.И., Олиференко Л.Я. и др. Жестокое обращение с детьми. М.: Академия; 2001.
15. Абрамов Н.К. Семья и проблемы «внутрисемейной» жестокости. Агрессия и жестокость. СПб.: Питер; 2005.
16. Богомолова Л.В. Социогенные факторы неблагоприятного воздействия на психическое здоровье детей и подростков. *Закон и право.* 2005; 3: 10–2.
17. Бубнова И.С. Особенности Я-образа у подростков и его формирование в условиях семейного воспитания. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. Иркутск; 2004.
18. Гаямова С.Ю. Особенности самосознания подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М.; 2012.
19. Лиманская К.А. Теоретические и методологические основы исследования социальной проблемы жестокого обращения с детьми в семье. Автореф. дис. ... канд. социол. наук. СПб.; 2005.
20. Синягина Н.Ю. Жестокость в современных семьях. *Беспризорник.* 2003; 2: 21–4.
21. Hartley C.C. The co-occurrence of child maltreatment and domestic violence: Examining both neglect and child physical abuse. *Child. Maltreatment.* 2002; 7(4): 349–58. DOI: 10.1177/107755902237264.
22. Алексеева И.А., Новосельский И.Г. Жестокое обращение с ребенком. Причины. Последствия. Помощь. 2-е изд. М.: Генезис; 2010.
23. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В.В. Психология и психотерапия семьи. 4-е изд. СПб.: Питер; 2008.
24. Freisthler B. et al. Drug use, the drug environment, and child physical abuse and neglect. *Child. Maltreatment.* 2017; 22(3): 245–55. DOI: 10.1177/1077559517711042.
25. Zuravin S.J., DiBlasio F.A. The correlates of child physical abuse and neglect by adolescent mothers. *J. Fam. Violence.* 1996; 11: 149–66.
26. Hartley C.C. Severe domestic violence and child maltreatment: Considering child physical abuse, neglect, and failure to protect. *Child. Youth Serv. Rev.* 2004; 26(4): 373–92.
27. Freisthler B. et al. Drug use, the drug environment, and child physical abuse and neglect. *Child. Maltreatment.* 2017; 22(3): 245–55. DOI: 10.1177/1077559517711042.
28. Norman R.E. et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine.* 2012; 9(11): e1001349.
29. Wekerle C., Wolfe D.A. Prevention of child physical abuse and neglect: Promising new directions. *Clin. Psychol. Rev.* 1993; 13(6): 501–40.
30. Диане Ф. Мерритт. Травмы гениталий. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 1: 64–80.
31. Lansford J.E. et al. Individual, family, and culture level contributions to child physical abuse and neglect: A longitudinal study in nine countries. *Dev. Psychopathol.* 2015; 27(4pt2): 1417–28.
32. Международная классификация болезней 10 пересмотра. URL: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=mbk> (дата обращения: 27.12.2023).
33. Jacobi G. et al. Child abuse and neglect: diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(13): 231. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.
34. Dubowitz H., Pitts S.C., Black M.M. Measurement of three major subtypes of child neglect. *Child Maltreatment.* 2004; 9(4): 344–56. DOI: 10.1177/10775595042691918.
35. Welch G.L., Barbara L.B. Fatal child neglect: characteristics, causations, and strategies for prevention. *Child Abuse Negl.* 2013; 37(10): 745–52. DOI: 10.1016/j.chiabu.2013.05.008.
36. Roberts G.M., Wheeler J.G., Tucker N.C. et al. Non-adherence with pediatric human immunodeficiency virus therapy as medical neglect. *Pediatrics.* 2004; 114(3): e346–53.
37. Jenny C. Recognizing and Responding to Medical Neglect. *Pediatrics.* 2007; 6(120): 1385–9.
38. Dubowitz H. Neglect of children's health care / Myers J.E.B., Berliner L., Briere J., Jenny C., Hendrix C.T., Reid T. eds. *The APSAC Handbook on Child Maltreatment.* Thousand Oaks, CA: Sage; 2002: 269–92.
39. Dubowitz H., Bennett S. Physical abuse and neglect of children. *The Lancet.* 2007; 369(9576): 1891–9.
40. Ammerman R.T. et al. Consequences of physical abuse and neglect in children. *Clin. Psychol. Rev.* 1986; 6(4): 291–310.
41. Garbarino J., Guttman E., Seeley J.W. *The psychologically battered child.* San Francisco: Jossey-Bess; 1988.
42. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. Под общ. ред. Д.О. Иванова,

- Н.Н. Рухляды. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. DOI: 10.33029/97704-7865-3-PAG-2024-1-464.
43. Самойличенко А.Н. Судебно-медицинская гинекология. Сургут: Дефис; 2001.
44. Пиголкин Ю.И., Дмитриева О.А., Щитов Н.Г., Дерягин Г.Б. Сексуальное насилие: теории, подходы и методы исследования. М.: МИА; 2008.
45. Gavril A.R., Kellog N.D., Nair P. Value of follow-up examinations of children and adolescents evaluated for sexual abuse and assault. *Pediatrics*. 2012; 129(2): 282–9.
46. Hilden M., Schei B., Sidenius K. Genitoanal injury in adult female victims of sexual assault. *Forensic Sci. Int*. 2005; 154(3-4): 200–5.
47. Кривоухатко А.А. Оценка экстрагенитальных повреждений у детей женского пола при сексуальном насилии. Судебная медицина. 2020; 6(2): 35–40. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-35-40.
48. Modelli M.E.S., Galvão M.F., Pratesi R. Child sexual abuse. *Forensic science international*. 2012; 217(1-3): 1–4. DOI: 10.1016/j.forsciint.2011.08.006.
49. Дмитриева О.А. Совершенствование судебно-медицинских методов диагностики бывшего полового сношения по делам об изнасиловании. Дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 2000.
50. Зиновьева Н.О., Михайлова Н.Ф. Психология и психотерапия насилия. Ребенок в кризисной ситуации. СПб.: Речь; 2003.
51. Лебединский В.В. Нарушения психического развития в детском возрасте. Учеб. пособие для студ. психол. фак-тов высш. учеб. заведений. М.: Академия; 2003.
52. Каюда Г.П., Луковцева З.В., Гаямова С.Ю. Жестокое обращение с несовершеннолетними: идентификация и оценка психологических последствий. Метод. пособие. М.: Спутник+; 2007.
53. Задарновский А.Л., Солодун Ю.В. Установление психосоматических расстройств у жертв насилия в семье при производстве судебно-медицинской экспертизы. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 3: 91–3.
54. Курзин Л.М., Ефимов А.А., Лазарева Е.Н. Синдром жестокого обращения с ребенком. Судебно-медицинские аспекты. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2014; 2: 753–7.
55. Ковальчук В.И., Иодковский М. Синдром жестокого обращения с ребенком (СЖО). *Журнал Гродненского ГМУ*. 2005; 3(11): 161–2.
56. Glaser D. Child abuse and neglect and the brain — a review. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2000; 41(1): 97–116. DOI: 10.1017/S0021963099004990.
57. Reith W., Yilmaz U., Kraus C. Shaken baby syndrome. *Radiologe*. 2016; 5: 424–31. DOI: 10.1007/s00117-016-0106-x.
58. Norman R.E., Byambaa M., De R., Butchart A. et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012; 9(11): e1001349. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001349.
59. Trickett P.K., McBride-Chang C. The developmental impact of different forms of child abuse and neglect. *Developmental review*. 1995; 15(3): 311–37. DOI: 10.1006/drev.1995.1012.
60. Kelley M.L., Lawrence H.R., Milletich R.R. et al. Modeling risk for child abuse and harsh parenting in families with depressed and sub-stance-abusing parents. *Child. Abuse Negl*. 2015; 43: 42–52. DOI: 10.1016/j.chiabu.2015.01.017.
61. Dinkler L., Lundström S., Gajwani R. et al. Maltreatment-associated neurodevelopmental disorders: a co-twin control analysis. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 2017; 58(6): 691–701. DOI: 10.1111/jcpp.12682.
62. Curran E., Adamson G., Stringer M. et al. Severity of mental illness as a result of multiple childhood adversities: US National Epidemiologic Survey. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2016; 1(5): 647–57. DOI: 10.1007/s00127-016-1198-3.
63. Staton-Tindall M., Sprang G., Clark J et al. Caregiver substance use and child outcomes: A systematic review. *J. Social Work Practice Addict*. 2013; 13: 6–31. DOI: 10.1080/1533256X.2013.752272.
64. Попова А.В., Тимченко Г.П. О необходимости комплексного подхода при обследовании жертв сексуальных преступлений. Актуальные вопросы теории и практики судебной медицины. СПб.; 1995: 88–9.
65. Yoshihama M., Horrocks J., Kamano S. The role of emotional abuse in intimate partner violence and health among women in Yokohama, Japan. *Am. J. Public Health*. 2009; 99(4): 647–53.
66. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. СПб.: Речь; 2005.
67. Меньшикова Е.С. Жестокое обращение с детьми и его возможные отдаленные последствия. *Психологический журнал*. 1993; 14(6): 110–8.
68. Liu J., Fang Y., Gong J. et al. Associations between suicidal behavior and childhood abuse and neglect: A meta-analysis. *J. Affect. Disord*. 2017; 220: 147–55. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.060.
69. Macdonald G., Higgins J.P.T., Ramchandani P. et al. Cognitive-behavioural interventions for children who have been sexually abused. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; (5): CD001930. DOI: 10.1002/14651858.CD001930.pub3.
70. Hinduja S., Patchin J.W. Cultivating youth resilience to prevent bullying and cyberbullying victimization. *Child. Abuse Negl*. 2017; 73: 51–62. DOI: 10.1016/j.chiabu.2017.09.0104.

71. Reith W., Yilmaz U., Kraus C. Shaken baby syndrome. *Radiologe*. 2016; 5: 424–31. DOI: 10.1007/s00117-016-0106-x.
72. Зелинская Д.И. Смертность детей от внешних причин и синдром жестокого обращения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 56(1): 4–7.
73. Фисенко А.П., Тимофеева А.Г., Терлецкая Р.Н. и др. Смертность детского населения Российской Федерации от внешних причин. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(2): 116–25. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-2-116-125.
74. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.12 г. № 565н «Об утверждении Порядка информирования медицинскими организациями органов внутренних дел о поступлении пациентов, в отношении которых имеются достаточные основания полагать, что вред их здоровью причинен в результате противоправных действий». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70107984/> (дата обращения: 27.12.2023).
75. atsii. [Peculiarities of self-awareness of adolescents with different perceptions of the family situation]. *Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk. Moskva*; 2002. (in Russian).
76. Mesh E., Vol'f D. *Detskaya patopsikhologiya. Narusheniya psikhiki rebenka. [Children's pathopsychology. Child mental disorders]*. Sankt-Peterburg: PRAYM-YEVROZNAK Publ.; 2007. (in Russian).
77. Ochirova A.V. *Problema zhestokogo obrashcheniya s det'mi v sovremennoy sem'ye: sotsiologicheskii analiz. [The problem of child abuse in a modern family: a sociological analysis]*. *Avtoref. dis. ... kand. sotsiol. nauk. Sankt-Peterburg*; 2005. (in Russian).
78. *Sotsial'naya pedagogika: kurs lektsiy. [Social pedagogy: course of lectures]*. Pod obshch. red. M.A. Galaguzovoy. Moskva: Gumanit, VLADOS Publ.; 2000. (in Russian).
79. Zdravomyslova Ye.M. *Nasiliye v sem'ye i krizis traditsionnoy kontseptsii vospitaniya. [Domestic violence and the crisis of the traditional concept of education]*. *Chelovek i sem'ya: materialy nauch.-prakt. konf. Moskva*; 2000. (in Russian).
80. Kulish O.G. *Vzaimosvyaz' obraza sem'i i razvitiya samosoznaniya u detey doshkol'nogo, mladshego shkol'nogo i podrostkovogo vozrasta. [The relationship between family image and the development of self-awareness in children of preschool, primary school and adolescence]*. *Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk. Moskva*; 2005. (in Russian).
81. Prino C.T., Peyrot M. The effect of child physical abuse and neglect on aggressive, withdrawn, and prosocial behavior. *Child Abuse Negl.* 1994; 18(10): 871–84.
82. Krivoruchenko V.K. *Zhestokoye obrashcheniye s rebenkom. Proyavleniye i mery predotvrashcheniya. [Child abuse. Manifestation and prevention measures]*. *Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye.* 2012; 3. URL: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023). (in Russian).
83. Safonova T.Ya., Tsimbal Ye.I., Oliferenko L.Ya. i dr. *Zhestokoye obrashcheniye s det'mi. [Child abuse]*. Moskva: Akademiya Publ.; 2001. (in Russian).
84. Abramov N.K. *Sem'ya i problemy «vnutrisemeynoy» zhestokosti. Agressiya i zhestokost'. [Family and problems of "intrafamily" cruelty. Aggression and cruelty]*. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2005. (in Russian).
85. Bogomolova L.V. *Sotsiogennyye faktory neblagopriyatnogo vozdeystviya na psikhicheskoye zdorov'ye detey i podrostkov. [Sociogenic factors of adverse effects on the mental health of children and adolescents]*. *Zakon i pravo.* 2005; 3: 10–2. (in Russian).
86. Bubnova I.S. *Osobennosti YA-obraza u podrostkov i yego formirovaniye v usloviyakh semeynogo*

REFERENCES

1. *Pediatrics according to Nelson: in 4 volumes* / pod red. R.M. Kligmana, Dzh.U. Sent-Dzhima III, N.Dzh. Bluma i dr.; per. s angl. pod red. D.O. Ivanova, S.A. Sayganova, I.Yu. Mel'nikovoy, V.P. Novikovoy. 21-ye izd. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2023: 1. (in Russian).
2. Gosudarstvennyy doklad o polozhenii detey i semey, imeyushchikh detey, v Rossiyskoy Federatsii. [State report on the situation of children and families with children in the Russian Federation]. 2021. URL: <https://mintrud.gov.ru/docs/2482?ysclid=lqn-hm0frcd338613515> (accessed: 17.12.2023). (in Russian).
3. V Rossii vyroslo chislo detskikh suitsidov i ikh popytok. [In Russia, the number of child suicides and their attempts has increased]. RBK. URL: <https://www.rbc.ru/society/07/07/2022/62c594289a7947ee-ce23ead6?from=copy> (accessed: 27.12.2023). (in Russian).
4. Nasiliye i yego vliyaniye na zdorov'ye. [Violence and its impact on health]. *Doklad o situatsii v mire. Pod red. E.G. Kruga, L.L. Dal'berg, D.A. Mersi i dr.; per. s angl. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Moskva: Ves' Mir Publ.*; 2003. (in Russian).
5. Nasiliye i zhestokoye obrashcheniye s det'mi: istochniki, prichiny, posledstviya, resheniya. [Violence and child abuse: sources, causes, consequences, solutions]. *Uchebnoye posobiye. Pod red. Ye.N. Volkovoy. Sankt-Peterburg: Knizhnyy dom Publ.*; 2011. (in Russian).
6. Kaptsova Ye.A. *Osobennosti samosoznaniya podrostkov pri razlichnom vospriyatii semeynoy situatsii. [Peculiarities of self-awareness of adolescents with different perceptions of the family situation]*. *Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk. Moskva*; 2002. (in Russian).
7. Mesh E., Vol'f D. *Detskaya patopsikhologiya. Narusheniya psikhiki rebenka. [Children's pathopsychology. Child mental disorders]*. Sankt-Peterburg: PRAYM-YEVROZNAK Publ.; 2007. (in Russian).
8. Ochirova A.V. *Problema zhestokogo obrashcheniya s det'mi v sovremennoy sem'ye: sotsiologicheskii analiz. [The problem of child abuse in a modern family: a sociological analysis]*. *Avtoref. dis. ... kand. sotsiol. nauk. Sankt-Peterburg*; 2005. (in Russian).
9. *Sotsial'naya pedagogika: kurs lektsiy. [Social pedagogy: course of lectures]*. Pod obshch. red. M.A. Galaguzovoy. Moskva: Gumanit, VLADOS Publ.; 2000. (in Russian).
10. Zdravomyslova Ye.M. *Nasiliye v sem'ye i krizis traditsionnoy kontseptsii vospitaniya. [Domestic violence and the crisis of the traditional concept of education]*. *Chelovek i sem'ya: materialy nauch.-prakt. konf. Moskva*; 2000. (in Russian).
11. Kulish O.G. *Vzaimosvyaz' obraza sem'i i razvitiya samosoznaniya u detey doshkol'nogo, mladshego shkol'nogo i podrostkovogo vozrasta. [The relationship between family image and the development of self-awareness in children of preschool, primary school and adolescence]*. *Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk. Moskva*; 2005. (in Russian).
12. Prino C.T., Peyrot M. The effect of child physical abuse and neglect on aggressive, withdrawn, and prosocial behavior. *Child Abuse Negl.* 1994; 18(10): 871–84.
13. Krivoruchenko V.K. *Zhestokoye obrashcheniye s rebenkom. Proyavleniye i mery predotvrashcheniya. [Child abuse. Manifestation and prevention measures]*. *Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye.* 2012; 3. URL: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023). (in Russian).
14. Safonova T.Ya., Tsimbal Ye.I., Oliferenko L.Ya. i dr. *Zhestokoye obrashcheniye s det'mi. [Child abuse]*. Moskva: Akademiya Publ.; 2001. (in Russian).
15. Abramov N.K. *Sem'ya i problemy «vnutrisemeynoy» zhestokosti. Agressiya i zhestokost'. [Family and problems of "intrafamily" cruelty. Aggression and cruelty]*. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2005. (in Russian).
16. Bogomolova L.V. *Sotsiogennyye faktory neblagopriyatnogo vozdeystviya na psikhicheskoye zdorov'ye detey i podrostkov. [Sociogenic factors of adverse effects on the mental health of children and adolescents]*. *Zakon i pravo.* 2005; 3: 10–2. (in Russian).
17. Bubnova I.S. *Osobennosti YA-obraza u podrostkov i yego formirovaniye v usloviyakh semeynogo*

- vospitaniya. [Features of the self-image in adolescents and its formation in the context of family education]. Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk. Irkutsk; 2004. (in Russian).
18. Gayamova S.Yu. Osobennosti samosoznaniya podrostkov, podvergayushchikhsya zhestokomu obrashcheniyu v sem'ye. [Peculiarities of self-awareness of adolescents exposed to abuse in the family]. Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk. Moskva; 2012. (in Russian).
 19. Limanskaya K.A. Teoreticheskiye i metodologicheskiye osnovy issledovaniya sotsial'noy problemy zhestokogo obrashcheniya s det'mi v sem'ye. [Theoretical and methodological foundations for studying the social problem of child abuse in the family]. Avtoref. dis. ... kand. sotsiol. nauk. Sankt-Peterburg; 2005. (in Russian).
 20. Sinyagina N.Yu. Zhestokost' v sovremennykh sem'yakh. [Zhestokost' v sovremennykh sem'yakh]. Besprizornik. 2003; 2: 21–4. (in Russian).
 21. Hartley C.C. The co-occurrence of child maltreatment and domestic violence: Examining both neglect and child physical abuse. *Child. Maltreatment*. 2002;7(4): 349–58. DOI: 10.1177/107755902237264.
 22. Alekseyeva I.A., Novosel'skiy I.G. Zhestokoye obrashcheniye s rebenkom. Prichiny. Posledstviya. Pomoshch'. [Child abuse. Causes. Consequences. Help]. 2-ye izd. Moskva: Genesis Publ.; 2010. (in Russian).
 23. Eydemiller E.G., Yustitskis V.V. Psikhologiya i psikhoterapiya sem'i. [Psychology and family psychotherapy]. 4-ye izd. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2008. (in Russian).
 24. Freisthler B. et al. Drug use, the drug environment, and child physical abuse and neglect. *Child. Maltreatment*. 2017; 22(3): 245–55. DOI: 10.1177/1077559517711042.
 25. Zuravin S.J., DiBlasio F.A. The correlates of child physical abuse and neglect by adolescent mothers. *J. Fam. Violence*. 1996; 11: 149–66.
 26. Hartley C.C. Severe domestic violence and child maltreatment: Considering child physical abuse, neglect, and failure to protect. *Child. Youth Serv. Rev.* 2004; 26(4): 373–92.
 27. Freisthler B. et al. Drug use, the drug environment, and child physical abuse and neglect. *Child. Maltreatment*. 2017; 22(3): 245–55. DOI: 10.1177/1077559517711042.
 28. Norman R.E. et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2012; 9(11): e1001349.
 29. Wekerle C., Wolfe D.A. Prevention of child physical abuse and neglect: Promising new directions. *Clin. Psychol. Rev.* 1993; 13(6): 501–40.
 30. Diane F. Merritt. Travmy genitaliy. [Injuries to the genitals]. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov*. 2016; 1: 64–80. (in Russian).
 31. Lansford J.E. et al. Individual, family, and culture level contributions to child physical abuse and neglect: A longitudinal study in nine countries. *Dev. Psychopathol.* 2015; 27(4pt2): 1417–28.
 32. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney 10 peresmotra. [International classification of diseases 10th revision]. URL: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=mkbc> (data obrashcheniya: 27.12.2023). (in Russian).
 33. Jacobi G. et al. Child abuse and neglect: diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(13): 231. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.
 34. Dubowitz H., Pitts S.C., Black M.M. Measurement of three major subtypes of child neglect. *Child Maltreatment*. 2004; 9(4): 344–56. DOI: 10.1177/10775595042691918.
 35. Welch G.L., Barbara L.B. Fatal child neglect: characteristics, causations, and strategies for prevention. *Child Abuse Negl.* 2013; 37(10): 745–52. DOI: 10.1016/j.chiabu.2013.05.008.
 36. Roberts G.M., Wheeler J.G., Tucker N.C. et al. Non-adherence with pediatric human immunodeficiency virus therapy as medical neglect. *Pediatrics*. 2004;114(3): e346–53.
 37. Jenny C. Recognizing and Responding to Medical Neglect. *Pediatrics*. 2007; 6(120): 1385–9.
 38. Dubowitz H. Neglect of children's health care / Myers J.E.B., Berliner L., Briere J., Jenny C., Hendrix C.T., Reid T. eds. *The APSAC Handbook on Child Maltreatment*. Thousand Oaks, CA: Sage; 2002: 269–92.
 39. Dubowitz H., Bennett S. Physical abuse and neglect of children. *The Lancet*. 2007; 369(9576): 1891–9.
 40. Ammerman R.T. et al. Consequences of physical abuse and neglect in children. *Clin. Psychol. Rev.* 1986; 6(4): 291–310.
 41. Garbarino J., Guttman E., Seeley J.W. *The psychologically battered child*. San Francisco: Jossey-Bess; 1988.
 42. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey. [Pediatric and adolescent gynecology: a guide for doctors]. Pod obshch. red. D.O. Ivanova, N.N. Rukhlyady. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2024. DOI: 10.33029/97704-7865-3-PAG-2024-1-464. (in Russian).
 43. Samoylichenko A.N. Sudebno-meditsinskaya gime-nologiya. [Forensic medical hymenology]. Surgut: Defis Publ.; 2001. (in Russian).
 44. Pigolkin Yu.I., Dmitriyeva O.A., Shchitov N.G., Deryagin G.B. Seksual'noye nasiliye: teorii, podkhody i metody issledovaniya. [Sexual violence: theories, approaches and research methods]. Moskva: MIA Publ.; 2008. (in Russian).

45. Gavril A.R., Kellog N.D., Nair P. Value of follow-up examinations of children and adolescents evaluated for sexual abuse and assault. *Pediatrics*. 2012; 129(2): 282–9.
46. Hilden M., Schei B., Sidenius K. Genitoanal injury in adult female victims of sexual assault. *Forensic Sci. Int.* 2005; 154(3-4): 200–5.
47. Krivokhat'ko A.A. Otsenka ekstragenital'nykh povrezhdeniy u detey zhenskogo pola pri seksual'nom nasilii. [Assessment of extragenital injuries in female children due to sexual abuse]. *Sudebnaya meditsina*. 2020; 6(2): 35–40. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-35-40. (in Russian).
48. Modelli M.E.S., Galvão M.F., Pratesi R. Child sexual abuse. *Forensic science international*. 2012; 217(1-3): 1–4. DOI: 10.1016/j.forsciint.2011.08.006.
49. Dmitriyeva O.A. Sovershenstvovaniye sudebno-meditsinskikh metodov diagnostiki byvshego polovogo snosheniya po delam ob iznasilovanii. [Improving forensic medical methods for diagnosing former sexual intercourse in cases of rape]. Dis. ... kand. med. nauk. Vladivostok; 2000. (in Russian).
50. Zinov'yeva N.O., Mikhaylova N.F. Psikhologiya i psikhoterapiya nasiliya. Rebenok v krizisnoy situatsii. [Psychology and psychotherapy of violence. A child in a crisis situation]. Sankt-Peterburg: Rech' Publ.; 2003. (in Russian).
51. Lebedinskiy V.V. Narusheniya psikhicheskogo razvitiya v detskom vozraste. [Mental development disorders in childhood]. Ucheb. posobiye dlya stud. psikholog. fak-tov vyssh. ucheb. zavedeniy. Moskva: Akademiya Publ.; 2003. (in Russian).
52. Kayuda G.P., Lukovtseva Z.V., Gayamova S.Yu. Zhestokoye obrashcheniye s nesovershennoletnimi: identifikatsiya i otsenka psikhologicheskikh posledstviy. [Juvenile maltreatment: Identification and assessment of psychological consequences]. Metod. posobiye. Moskva: Sputnik+ Publ.; 2007. (in Russian).
53. Zadarnovskiy A.L., Solodun Yu.V. Ustanovleniye psikhosomaticeskikh rasstroystv u zhertv nasiliya v sem'ye pri proizvodstve sudebno-meditsinskoy ekspertizy. [Determination of psychosomatic disorders in victims of domestic violence during forensic medical examination]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 3: 91–3. (in Russian).
54. Kurzin L.M., Yefimov A.A., Lazareva Ye.N. Sindrom zhestokogo obrashcheniya s rebenkom. [Child abuse syndrome]. *Sudebno-meditsinskiye aspekty. Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki*. 2014; 2: 753–7. (in Russian).
55. Koval'chuk V.I., Iodkovskiy M. Sindrom zhestokogo obrashcheniya s rebenkom (SZHO). [Child abuse syndrome (CAS)]. *Zhurnal Grodnenskogo GMU*. 2005; 3(11): 161–2. (in Russian).
56. Glaser D. Child abuse and neglect and the brain — a review. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2000; 41(1): 97–116. DOI: 10.1017/S0021963099004990.
57. Reith W., Yilmaz U., Kraus C. Shaken baby syndrome. *Radiologe*. 2016; 5: 424–31. DOI: 10.1007/s00117-016-0106-x.
58. Norman R.E., Byambaa M., De R., Butchart A. et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012; 9(11): e1001349. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001349.
59. Trickett P.K., McBride-Chang C. The developmental impact of different forms of child abuse and neglect. *Developmental review*. 1995; 15(3): 311–37. DOI: 10.1006/drev.1995.1012.
60. Kelley M.L., Lawrence H.R., Milletich R.R. et al. Modeling risk for child abuse and harsh parenting in families with depressed and substance-abusing parents. *Child Abuse Negl*. 2015; 43: 42–52. DOI: 10.1016/j.chiabu.2015.01.017.
61. Dinkler L., Lundström S., Gajwani R. et al. Maltreatment-associated neurodevelopmental disorders: a co-twin control analysis. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 2017; 58(6): 691–701. DOI: 10.1111/jcpp.12682.
62. Curran E., Adamson G., Stringer M. et al. Severity of mental illness as a result of multiple childhood adversities: US National Epidemiologic Survey. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2016; 1(5): 647–57. DOI: 10.1007/s00127-016-1198-3.
63. Staton-Tindall M., Sprang G., Clark J et al. Caregiver substance use and child outcomes: A systematic review. *J. Social Work Practice Addict*. 2013; 13: 6–31. DOI: 10.1080/1533256X.2013.752272.
64. Popova A.V., Timchenko G.P. O neobkhodimosti kompleksnogo podkhoda pri obsledovanii zhertv seksual'nykh prestupleniy. [On the need for an integrated approach when examining victims of sexual crimes]. *Aktual'nyye voprosy teorii i praktiki sudebnoy meditsiny*. Sankt-Peterburg; 1995: 88–9. (in Russian).
65. Yoshihama M., Horrocks J., Kamano S. The role of emotional abuse in intimate partner violence and health among women in Yokohama, Japan. *Am. J. Public Health*. 2009; 99(4): 647–53.
66. Isayev D.N. Emotsional'nyy stress. Psikhosomaticheskiye i somatopsikhicheskiye rasstroystva u detey. [Emotional stress. Psychosomatic and somatopsychic disorders in children]. Sankt-Peterburg: Rech' Publ.; 2005. (in Russian).
67. Men'shikova Ye.S. Zhestokoye obrashcheniye s det'mi i yego vozmozhnyye otdalennyye posledstviya. [Child abuse and its possible long-term consequences]. *Psikhologicheskii zhurnal*. 1993; 14(6): 110–8. (in Russian).

68. Liu J., Fang Y., Gong J. et al. Associations between suicidal behavior and childhood abuse and neglect: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2017; 220: 147–55. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.060.
69. Macdonald G., Higgins J.P.T., Ramchandani P. et al. Cognitive-behavioural interventions for children who have been sexually abused. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (5): CD001930. DOI: 10.1002/14651858.CD001930.pub3.
70. Hinduja S., Patchin J.W. Cultivating youth resilience to prevent bullying and cyberbullying victimization. *Child. Abuse Negl.* 2017; 73: 51–62. DOI: 10.1016/j.chiabu.2017.09.0104.
71. Reith W., Yilmaz U., Kraus C. Shaken baby syndrome. *Radiologe.* 2016; 5: 424–31. DOI: 10.1007/s00117-016-0106-x.
72. Zelinskaya D.I. Smertnost' detey ot vneshnikh prichin i sindrom zhestokogo obrashcheniya. [Mortality of children from external causes and abuse syndrome]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2011; 56(1): 4–7. (in Russian).
73. Fisenko A.P., Timofeyeva A.G., Terletskeya R.N. i dr. Smertnost' detskogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii ot vneshnikh prichin. [Mortality of the child population of the Russian Federation from external causes]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2020; 23(2): 116–25. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-2-116-125. (in Russian).
74. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 17.05.12 g. № 565n «Ob utverzhdenii Poryadka informirovaniya meditsinskimi organizatsiyami organov vnutrennikh del o postuplenii patsiyentov, v otnoshenii kotorykh imeyutsya dostatochnyye osnovaniya polagat', chto vred ikh zdorov'yu prichinen v rezul'tate protivopravnykh deystviy». [“On approval of the Procedure for informing internal affairs bodies by medical organizations about the admission of patients in respect of whom there are sufficient grounds to believe that harm to their health was caused as a result of illegal actions”]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70107984/> (accessed: 27.12.2023). (in Russian).

УДК 616.211-002+616.22-002+616.23
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.36.12.002

РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

© Вера Людвиговна Грицинская

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Вера Людвиговна Грицинская — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии, научно-исследовательский центр; профессор кафедры общей медицинской практики.
E-mail: tryfive@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8290-8674 SPIN: 7966-9470

Для цитирования: Грицинская В.Л. Рекуррентные респираторные инфекции у детей // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 19–29. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002>

Поступила: 22.11.2023

Одобрена: 20.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. В лекции представлены анатомо-физиологические предпосылки возникновения, этиопатогенетические механизмы и медико-социальные факторы риска формирования рекуррентной респираторной патологии у детей разного возраста. Описаны возможности профилактики хронических заболеваний и реабилитационных мероприятий у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Ключевые слова: дети; острые респираторные инфекции; рекуррентные респираторные инфекции; факторы риска.

RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

© Vera L. Gritsinskaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Vera L. Gritsinskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics, research center; Professor of the department of general medical training.
E-mail: tryfive@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8290-8674 SPIN: 7966-9470

For citation: Gritsinskaya VL. Recurrent respiratory infections in children. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):19-29. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002>

Received: 22.11.2023

Revised: 20.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The lecture presents the anatomical and physiological prerequisites for the occurrence, etiopathogenetic mechanisms and medical and social risk factors for the formation of recurrent respiratory pathology in children of different ages. The possibilities for the prevention of chronic diseases and rehabilitation measures in children with recurrent respiratory infections are described.

Key words: children; acute respiratory infections; recurrent respiratory infections; risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Повсеместное распространение острых респираторных инфекций (ОРИ) является актуальной как медицинской, так и социально-экономической проблемой. Интерес медицинской науки к ОРИ обусловлен высоким уровнем заболеваемости и риском осложненного течения; широким вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, а также наиболее существенным экономическим ущербом в структуре всей инфекционной патологии [1, 2]. Особого внимания заслуживают рецидивирующие ОРИ у детей, поскольку создают выраженный дискомфорт для се-

мей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами. Целесообразность выделения детей, часто болеющих ОРИ, в отдельную группу диспансерного наблюдения предполагала разработку комплекса оздоровительных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости [3]. Однако разработанные программы реабилитации не показали ожидаемого результата. Проведенный анализ показал, что причина недостаточной эффективности оздоровления детей с повторными ОРИ часто связана с отсутствием индивидуального подхода к выбору лечебно-профилактических мероприятий [4].

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Острые респираторные инфекции — заболевания, проявляющиеся катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекающие с лихорадкой, насморком, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной степени выраженности. В большинстве случаев ОРИ — саморазрешающиеся заболевания, которые заканчиваются полным выздоровлением пациента [1].

Часто болеющие дети (ЧБД) — группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым инфекциям верхних и нижних дыхательных путей вследствие транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них [3].

В 1986 г. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов [5] предложили относить пациентов в группу ЧБД при наличии следующих критериев:

Возраст	Число эпизодов ОРИ в течение года
Дети первого года жизни	4 и более раз
Дети в возрасте от 1 года до 3 лет	6 и более раз
Дети в возрасте от 4 до 5 лет	5 и более раз
Дети в возрасте старше 5 лет	4 и более раз
Длительно болеющие — течение одного эпизода ОРИ более 14 дней	

В качестве критерия для включения ребенка в данную группу предложено также использовать инфекционный индекс (ИИ) и индекс резистентности (J):

- ИИ определяется как отношение суммы всех случаев ОРИ в течение одного года к возрасту ребенка. ИИ в группе ЧБД варьирует от 1,1 до 3,5; среди редко болеющих сверстников колеблется от 0,2 до 0,3;
- J определяется как отношение числа перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. Ребенка первого года жизни можно отнести к группе ЧБД, если значение J составляет $\geq 0,33$; однако, по мнению других авторов, должно быть не менее 0,5 [6].

Согласно мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ряда зарубежных педиатрических школ, здоровые дети раннего возраста могут переносить до 8 эпизодов ОРИ в год. При более высоком уровне заболеваемости говорят о рекуррентных респираторных инфекциях (РРИ). Recurrent respiratory tract infections (RRTIs) — повторные, ре-

цидивирующие инфекции верхних дыхательных путей при отсутствии какого-либо основного патологического состояния [7, 8]. К группе РРИ предложено относить ребенка при наличии следующих критериев:

Возраст	Число эпизодов ОРИ в течение года
Дети первого года жизни	7 и более раз
Дети в возрасте от 1 года до 3 лет	8 и более раз
Дети в возрасте старше 3 лет	6 и более раз
Рецидивирующий острый средний отит, риносинусит — три эпизода в пределах 6 месяцев или четыре эпизода в течение 12 месяцев	
Рецидивирующий фарингитонзиллит — шесть эпизодов в пределах 12 месяцев	

По данным отечественных авторов, часто болеющие дети составляют 14–18% общей популяции детского населения, хотя встречаются и более высокие (до 50%) показатели. Среди дошкольников часто болеющих детей до 50%; младших школьников — 15%; подростков — 10% [9–11].

В 2021 г. был опубликован Межобщественный консенсус, разработанный педиатрами, детскими инфекционистами, аллергологами, иммунологами, гематологами, онкологами, генетиками, оториноларингологами — ведущими специалистами Итальянских медицинских ассоциаций [12]. В основу документа положены результаты 213 клинических исследований, опубликованных на электронных ресурсах PubMed и Embase за период с 2009 по 2019 гг. По оценке авторов, около 25% детей первого года жизни и 6% детей в возрасте до 6 лет страдают РРИ. Согласованные критерии определения пациентов с РРИ варьируют от возраста и не распространяются на детей первого года жизни:

Возраст	Частота эпизодов полилопной респираторной инфекции
1–3 года	≥ 6 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) в течение года или
	2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года
3–6 лет	≥ 5 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) в течение года или
	2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года

Возраст	Частота эпизодов полиоточной респираторной инфекции	
6–12 лет	≥ 3 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) в течение года или	
	2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года	
Частота специфических респираторных заболеваний	>3 эпизодов острого фаринготонзиллита в течение года	
	>3 эпизодов острого среднего отита за 6 месяцев и >4 в течение года	
	≥2 эпизодов тяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года	
	>4 эпизодов острого синусита (вероятно бактериального) в течение года	
Показатели тяжести пневмонии	Легкая и средне-тяжелая:	Тяжелая:
	<ul style="list-style-type: none"> • температура тела <38,5 °С; • частота дыхания <50 вдохов/мин; • легкий респираторный стресс; • нет рвоты 	<ul style="list-style-type: none"> • температура тела >38,5 °С; • частота дыхания >50 вдохов/мин; • тяжелый респираторный дистресс; • напряжение крыльев носа; • цианоз; • кряхтение; • признаки обезвоживания; • тахикардия; • время наполнения капилляров >2

Авторы консенсуса подчеркивают, что диагностика РРИ — это, по сути, диагноз исключения хронических состояний, таких как генетические нарушения, муковисцидоз и CFTR-патии, первичные иммунодефициты, пороки развития сердечной и дыхательной систем, нервно-мышечные расстройства и т.д. Комиссия также подготовила проекты исследований первого, второго и третьего уровней, рекомендованные на основе клинической и анамнестической картины и практического алгоритма.

ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

На формирование РРИ могут оказывать влияние многочисленные факторы различного генеза [13, 14]. К экзогенным неблагоприятным факторам большинство авторов относят:

- низкий уровень гигиены и санитарной культуры в семье;
- низкий уровень материального благополучия и неблагоприятные социально-бытовые условия;

- ранняя социализация ребенка (посещение детских дошкольных учреждений, массовых мероприятий, развивающих кружков и др.);
 - неблагоприятные экологические условия (экстремальные климатические факторы, загрязнение атмосферного воздуха, пассивное курение и др.);
 - нерациональное использование лекарственных средств (жаропонижающих препаратов, антибиотиков и др.);
 - неполноценное питание (раннее искусственное вскармливание, несвоевременное введение прикормов, ограничительные диеты и др.).
- К эндогенным неблагоприятным факторам относят:

- неблагоприятные ante-, интра- и ранний постнатальный периоды (недоношенность, морфофункциональная незрелость, перинатальная патология и др.);
- фоновые состояния (рахит, железодефицитная анемия, лимфатикогипопластический тип конституции, гиперплазия лимфоидных органов и др.);
- отягощенный семейный анамнез по аллергической патологии;
- дефицит витаминов (А, D, E, С и др.), микроэлементов (железо, йод, селен, цинк и др.), полиненасыщенных жирных кислот;
- синдром мальабсорбции;
- нарушения микробиоценоза организма.

Особого внимания в группе эндогенных факторов заслуживают морфологические особенности органов дыхания, которые в течение первых лет жизни интенсивно растут и дифференцируются. К 7 годам формирование органов дыхания заканчивается, и в дальнейшем происходит только увеличение их размеров [13, 14].

Особенностями морфологического строения органов дыхания у детей раннего возраста являются:

- тонкая, легкоранимая слизистая оболочка;
- недостаточно развитые железы, продуцирующие слизь;
- сниженная продукция иммуноглобулина А и сурфактанта;
- богатый капиллярами подслизистый слой, состоящий преимущественно из рыхлой клетчатки;
- мягкий, податливый хрящевой каркас нижних отделов дыхательных путей;
- недостаточное количество в дыхательных путях и легких эластической ткани.

Одной из частых причин развития РРИ у детей является физиологическая незрелость иммунной системы. Развитие иммунной системы организма продолжается на протяжении всего периода детства. В процессе роста ребенка и развития его иммунной системы выделяют «критические» периоды, которые характеризуются максимальным риском

развития неадекватных или парадоксальных реакций иммунной системы при взаимодействии с антигенами [15, 16].

Первый критический период длится от рождения до конца первого месяца жизни ребенка. Собственная иммунная система новорожденного ребенка находится в состоянии супрессии, а пассивный его иммунитет обеспечивается материнскими антителами; система фагоцитоза не развита. Новорожденный проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, грамотрицательной флоре, поэтому у него отмечается склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов, высокая чувствительность к вирусным инфекциям.

Второй критический период (4–6-й месяц жизни) характеризуется утратой пассивного иммунитета, что обусловлено катаболизмом в организме ребенка материнских антител. Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза IgM и не оставляет иммунологической памяти. Такой же тип иммунного ответа наступает при вакцинации, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG. Недостаточность местной защиты слизистых оболочек связана с более поздним накоплением секреторного IgA. Неполноценность системы местного иммунитета проявляется повторными ОРВИ, дисбиозом кишечника, кожными заболеваниями. Дети отличаются высокой чувствительностью к вирусам парагриппа, респираторно-синцитиальному, рота- и аденовирусам. Дебютируют многие наследственные болезни, включая первичные иммунодефициты. Резко увеличивается частота пищевой аллергии.

Третий критический период (2-й год жизни) совпадает со значительным расширением контактов ребенка с внешним миром. Сохраняется неполноценный первичный иммунный ответ на многие антигены: преобладает синтез IgM, а синтез IgG страдает недостаточностью продукции одного из наиболее важных для антибактериальной защиты субкласса G2. Система местного иммунитета остается несовершенной из-за низкого уровня секреторного IgA. Впервые проявляются многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни; сохраняется высокая чувствительность детей к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов. Проявления пищевой аллергии постепенно ослабевают.

Характерной особенностью четвертого критического периода (6–7-й годы жизни) является то, что средняя концентрация IgG и IgM в крови приближается к уровню взрослых; уровень же IgA все еще остается более низким, с чем связана недоста-

точная местная защита слизистых оболочек. Содержание IgE в плазме крови достигает максимального уровня по сравнению с другими возрастными периодами, что, очевидно, связано с высокой распространенностью паразитарных инфекций — лямблиоза, гельминтозов. Высокий уровень IgE и низкий уровень IgA — фактор риска формирования многих хронических заболеваний полигенной природы, в том числе аллергических. Чувствительность детей к инфекционным заболеваниям остается высокой.

Пятый критический период — подростковый (12–15-й год жизни), проходит на фоне активной гормональной перестройки. Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением объема лимфоидных органов, а начавшаяся секреция половых гормонов (в том числе андрогенов) служит причиной угнетения клеточных механизмов иммунитета; снижается содержание IgE. Отмечается высокая чувствительность к вирусным инфекциям, микобактериям туберкулеза.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

До 90% случаев ОРВИ вызывают РНК- и ДНК-содержащие вирусы (более 300 видов), но этиологическая структура возбудителей непостоянна и может меняться даже на протяжении одного эпидемического сезона. Идентификация возбудителя ОРВИ не превышает 40–45% случаев. В исследованиях, в которых проводилось определение этиологии ОРВИ, преобладали риновирусы (30–50%), коронавирусы (10–15%), возбудители гриппа (5–15%); реже выявлялись вирусы энтеро-, адено-, респираторно-синцитиального и парагриппа (доля каждого от 2 до 5%) [3, 16–18].

В этиологии РРИ большая роль принадлежит герпес-вирусным инфекциям. Преобладают цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека VI типа. Благодаря сложной стратегии противоборства и ускользания от иммунной системы хозяина становится возможным длительное нахождение герпетических вирусов в организме человека. Вирус простого герпеса является слабым индуктором интерферона (ИФН), поэтому инактивация вирусной ДНК внутри клеток не наступает и вирус сохраняется в клетке длительное время. ЦМВ вызывает деструкцию макрофагов, резко подавляет активность клеток-киллеров, угнетает продукцию ИФН и может длительно персистировать в лейкоцитах, фагоцитах, вызывая иммунодефицитные состояния. Геном ВЭБ заключен в нуклеокапсид, который покрыт гликопротеидным текументом gp350, являющимся фактором рецепторного взаимодействия. Проникновение вируса в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих

клеток. ВЭБ также способен ускользать от иммунного надзора при острой инфекции и ее реактивации, что приводит к персистенции вируса. Кроме того, иммунодепрессивное действие ВЭБ способствует активации вторичной флоры, вовлекая в патологический процесс органы пищеварения, рото- и носоглотку. У 20–30% детей с РПИ сохраняется персистенция герпес- и аденовирусов в период клинического выздоровления [19, 20].

В последние годы особое место среди тяжелых инфекций с поражением респираторного тракта заняли новые подтипы коронавируса (SARS-CoV, HCoV-NKU1, HCoV-NL63, MERS-CoV, SARS-CoV-2). Тяжелые эпидемии коронавирусной инфекции в 2002 и 2012 гг., пандемия 2019 г. привели к тому, что указанные вирусы заняли лидирующие позиции среди инфекций с поражением дыхательной системы [12].

Современная этиология ОРВИ — не всегда один возбудитель, это могут быть и микст-инфекции (от 10 до 70%), как респираторных вирусов, так и респираторных и герпес-вирусов с последующим присоединением бактериальной инфекции. Возбудителями ОРВИ также могут быть бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др.), хламидии (*Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*) и микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*). У детей в возрасте от 3 до 6 лет отмечены ассоциации со стрептококковой (16%), с микоплазменной (10%) и с хламидийной инфекциями (4%), течение которых сопровождается патологической пролиферацией лимфоидной ткани (у 84%) и обильным ростом условно-патогенных бактериальных возбудителей у половины пациентов. В 5–10% случаев имеет место развитие бактериальных или вирусно-бактериальных респираторных инфекций вследствие изменения микробиоты респираторного тракта, нарушения мукозальной защиты (мукоцилиарный клиренс, MALT) и суперинфицирования бактериальными патогенами [21, 22].

На внедрение возбудителя ОРВИ организм отвечает сложной системой защитно-приспособительных реакций, направленных на ограничение его репродукции и последующую элиминацию, а в конечном итоге — на полное восстановление возникающих структурно-функциональных нарушений. Многократные атаки вирусов и бактерий приводят к напряжению, а затем к истощению иммунной системы, к нарушениям компенсаторно-адаптационных механизмов и снижению иммунорезистентности, что и способствует хронизации процесса. Развивающаяся при этом иммунологическая недостаточность является патологическим фоном, который приводит к формированию контингента детей с РПИ [1, 10, 11].

Повышение восприимчивости детей с РПИ к патогенным возбудителям обусловлено смещением иммунного ответа в сторону Th2-типа на фоне угнетения местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, о чем свидетельствует снижение уровня IgA в слюне. Спонтанная гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-4), в том числе интерлейкинов, участвующих в хронизации воспаления (IL-6 и IL-8), сопровождается повышением их концентраций в сыворотке крови; дисиммуноглобулинемией, снижением клеточной цитотоксичности (уменьшением числа активированных CD8DR+ клеток), а также увеличением количества клеток, экспрессирующих индуцирующие апоптоз рецепторы. Кроме того, у подавляющего большинства детей с РПИ выявляются нарушения в системе интерферонов. Установлено, что даже при адекватном содержании сывороточного ИФН в этой группе детей наблюдается снижение индуцированной продукции альфа- и гамма-интерферонов, что отражает недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза. У детей с РПИ также имеет место дисфункция в системе фагоцитоза, характеризующаяся уменьшением числа фагоцитирующих нейтрофилов и клеток, экспрессирующих молекулы адгезии (CD 11b), что во многом объясняет их высокую восприимчивость к повторным респираторным инфекциям и склонность к развитию бактериальных осложнений [23, 24].

Эпителиальные структуры слизистой оболочки верхних дыхательных путей выполняют одну из главных защитных функций. При ОРВИ вирусы повреждают реснички эпителия слизистой оболочки носа и носоглотки, формируя участки «облысения». При единичных воздействиях вирусных агентов процесс обратимый; но при частом воздействии происходит нарушение регенеративных процессов слизистой оболочки с формированием переходного типа эпителия, увеличивается инфильтрация слизистой оболочки фагоцитами и лимфоцитами. Повреждающаяся при РПИ базальная мембрана и собственный слой слизистой оболочки провоцируют выделение фибробластами трансформирующего фактора роста β , что приводит к гиперплазии лимфоидной ткани. Результатом действия некоторых вирусов, имеющих тропность к лимфоидной ткани (аденовирусы, герпес-вирусы), является угнетение механизма апоптоза лимфоцитов; вследствие чего происходит выраженная гипертрофия миндалин и лимфатических узлов. Персистентный воспалительный процесс при РПИ предрасполагает к развитию вторичной бактериальной микрофлоры на слизистой оболочке полости носа и носоглотки, формируя сочетанную вирусно-бактериальную патогенную флору, которая также вызывает гипертрофию лимфоидной ткани [25]. Образования,

входящие в состав лимфатического глоточного кольца Пирогова–Вальдейера, выполняют барьерную функцию и участвуют в становлении местного и системного иммунитета. Гипертрофия лимфоидных органов глотки и носоглотки у детей является ответом на респираторную антигенную вирусно-бактериальную нагрузку и в настоящее время рассматривается как этап физиологического процесса формирования иммунной системы у детей дошкольного возраста. Однако при снижении резистентности организма на лимфоидных органах патогенные микроорганизмы способны длительно сохраняться, вызывая персистенцию вирусов и создание бактериальных биопленок [1, 16, 26].

Рекуррентные респираторные инфекции, особенно в раннем детском возрасте (до начала активной социализации), требуют исключения разнообразной наследственной, врожденной или приобретенной патологии (муковисцидоза, пороков развития бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, первичных иммунодефицитов и др.) [10, 27].

Проведенные обследования выявили, что у детей с РПИ в большинстве случаев иммунологические изменения не выявлялись или имели транзиторный характер, но у 74% пациентов при сочетании рекуррентных вирусных и рецидивирующих бактериальных инфекций верифицировали первичные иммунодефициты. При этом в большинстве случаев это были не критичные (малые) В-клеточные дефекты иммунной системы (селективный дефицит IgA, дефицит субклассов IgG, селективный дефект антителлообразования, транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста). В единичных случаях у детей с РПИ выявляли такие тяжелые первичные иммунодефицитные состояния такие, как агаммаглобулинемия, гиперIgM-синдром) [10, 18]. Было также показано, что у 40% пациентов с изолированными рецидивирующими вирусными инфекциями и у 23% детей с сочетанием рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций под маской РПИ протекала бронхиальная астма [28]. Следует учитывать, что у детей с РПИ часто отмечается тревожность, общее эмоциональное напряжение, которые вызывают перенапряжение психофизиологических систем организма, ранние признаки которого проявляются в виде психосоматических синдромов, в том числе в форме снижения реактивности и учащения заболеваний [6].

ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

При курации пациента с РПИ необходимо детализировать семейный анамнез, выявить особен-

ности внутриутробного и раннего постнатального развития, клинических проявлений заболеваний, эпидемиологические и социально-бытовые условия, что позволяет выбрать правильный вектор в поиске основных причин и провоцирующих факторов [29].

Реабилитация пациентов с РПИ должна включать:

- оптимальный режим дня и питания;
- полноценную возрастную диету;
- регулярные закаливающие мероприятия и занятия физкультурой;
- достаточное пребывание на свежем воздухе;
- нормализацию психологической обстановки и социально-бытовых условий;
- индивидуальную медикаментозную терапию,
- плановую вакцинацию и неспецифическую иммунопрофилактику.

Снижению риска частых и/или тяжелых заболеваний у детей ясельного и дошкольного возраста способствует специфическая иммунизация. Высокую эффективность в снижении заболеваемости детей показало проведение вакцинации против гриппа и наиболее значимых бактериальных инфекций (пневмококковой и гемофильной инфекции типа b) [30].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что колонизация микрофлорой биотопов организма хозяина представляет собой сложную экосистему метаболического гомеостаза и иммунной толерантности человека. Не вызывает сомнения очевидная взаимосвязь между состоянием здоровья и микробиотой кишечника, поскольку она играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма в целом, метаболической и иммунологической функций [31]. На функционирование микробиома у детей с РПИ оказывает негативное влияние топическое применение антисептиков, местная или системная антибактериальная терапия, нарушающая на длительное время качественный состав и разнообразие микробиоты кишечника ребенка [32]. Пациентам с РПИ показано назначение:

- пробиотиков (эубиотиков) — живых микроорганизмов, использование которых в необходимом количестве оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм человека; базисные механизмы взаимодействия пробиотических бактерий с иммунной системой хозяина рассматриваются в настоящее время в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов и взаимодействия лиганд-рецепторных систем, обеспечивающих иммунную толерантность и противоинфекционный ответ макроорганизма;
- пребиотиков, которые избирательно стимулируют рост симбиотных микроорганизмов в толстом кишечнике;

- синбиотиков (комбинированные препараты, содержащие несколько штаммов облигатной микрофлоры, витамины, лизоцим, комплексный иммуноглобулин поливалентный).

Пациентам с РРИ предложено назначение иммуностимулирующих средств —препаратов, усиливающих иммунный ответ в условиях ослабленной иммунной системы [9, 15, 33]. В педиатрической практике чаще употребляются:

- бактериальные лизаты;
- препараты растительного происхождения;
- интерфероны;
- индукторы выработки интерферонов.

Поскольку против большинства возбудителей ОРИ вакцинации не существует, для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей предложены бактериальные лизаты — смесь антигенов различных инактивированных бактерий, которые являются наиболее распространенными возбудителями ОРИ. Лизаты бактерий имеют двойное назначение: специфическое (формирующее селективный иммунный ответ против конкретных возбудителей) и неспецифическое (иммуностимулирующее — активация ключевых механизмов врожденного и адаптивного иммунитета). Бактериальные лизаты можно назначать как в острый период заболевания, так и с профилактической целью. В острый период респираторных инфекций назначение препаратов более эффективно в сочетании с соответствующей этиотропной терапией [34]. Наиболее известны на отечественном лекарственном рынке препараты бактериальных лизатов: ИРС-19, Исмиген®, Имудон, ОМ-85 (торговое название Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом).

Препараты растительного происхождения (женьшень, элеутерококк, чабрец, эхинацея, мед, родиола розовая, расторопша, цикорий, корень имбиря, березовые почки и др.) содержат натуральные иммуномодуляторы. Рекомендовать их к использованию в педиатрической практике нужно с определенной степенью осторожности, поскольку эти препараты могут вызвать аллергические реакции, особенно у sensibilized детей с РРИ [35].

Современная программа профилактики РРИ и реабилитации часто болеющих детей может включать патогенетически обоснованные лечебные средства с иммулотропными эффектами. Препараты, имеющие в своем составе интерферон $\alpha 2b$ (Виферон®, Кипферон®, Гриппферон), за счет подавления репликации вирусных нуклеиновых кислот и увеличения образования IgA-антител препятствуют закреплению и размножению на слизистой оболочке верхних дыхательных путей патогенов. Происходит также активация фагоцитарной активности макрофагов и специфической цитотоксичности к клеткам-мишеням лимфоцитов [36].

Перспективно в профилактике РРИ использование индукторов выработки интерферона, к которым относят разнородные по составу высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, объединенные способностью активировать выработку α -, β - и γ -классов эндогенных ИФН организме. При этом их синтез находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм. Причем каждый индуктор стимулирует синтез ИФН в определенных клетках, имеющих соответствующие рецепторы [9, 13, 15]. К индукторам ИФН с иммунотерапевтическим эффектом относятся природные низкомолекулярные полифенолы — производные госсипола (мегасин, кагоцел, саврац, рогасин, гозалидон), и полимеры — двуспиральные РНК (ларифан, ридостин). Группа синтетических соединений включает флуореноны и акриданоны (амиксин, циклоферон, неовир), а также полимеры (полудан, амплиген, полиагуцил).

Сложилась определенная тактика лечения ОРИ, заключающаяся в последовательном применении препаратов с противовирусной активностью, ИФН и индукторов ИФН. Показано, что в острый период вирусной инфекции следует назначать препараты, способные подавлять вирусную репликацию. После купирования острых явлений и устранения вiremii в подострый период или в период реконвалесценции целесообразно применять индукторы ИФН с целью стимуляции процессов активации иммунитета при сочетании с рекомбинантными ИФН [36].

В ряде случаев эффективность общепринятых оздоровительных мероприятий (в том числе с использованием иммуномодуляторов) будет недостаточна, если РРИ связаны с первичными иммунодефицитами, цитопеническими состояниями, аллерго- и гастропатологией, микроэлементозами и другими, т.к. в этих случаях требуется специальная терапия [10, 37].

Клинико-диагностическое обследование таких пациентов с РРИ должно включать:

- обследование на наличие скрытой или латентной аллергической патологии;
- обследование на оппортунистические инфекции (герпес-вирусы);
- исследование интерферонового статуса;
- исследование локального цитокинового статуса.

Минимальный комплекс обследования детей с РРИ должен включать консультации специалистов: оториноларинголога, аллерголога, гастроэнтеролога.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Детям с рекуррентными респираторными заболеваниями показано диспансерное наблюдение

врача-педиатра по II группе здоровья. В соответствии с этим для них разрабатывается программа профилактики:

- после перенесенной ОРВИ ребенок освобождается от занятий физкультурой на 10 дней, затем рекомендуется подготовительная группа;
- врач-педиатр осматривает ребенка 4 раза в год;
- осмотр оториноларингологом и стоматологом — 2 раза в год, другими специалистами — по показаниям;
- клинический анализ крови и общий анализ мочи — 2 раза в год;
- биохимический анализ крови и иммунограмма — по показаниям.

Снятие ребенка с диспансерного учета осуществляется при снижении частоты ОРВИ в возрасте до 3 лет — до 4 раз; 3–5 лет — до 3 раз; 5–7 лет — до 3 раз в течение календарного года и уменьшении продолжительности одного эпизода заболевания до 8 дней и меньше [35].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. Под ред. Геппе Н.А. М.: МедКом-Про; 2018.
2. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases: American Academy of Pediatrics; 2018.
3. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. Педиатрия. 2015; 94(1): 167–9.
4. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К дискуссии о «часто болеющих детях». Педиатрия. 2015; 4: 215–21.
5. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов; 1986.
6. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Респираторные заболевания у часто болеющих детей: настольный справочник для врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
7. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(12): e362–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.
8. Trandafir L.M., Boiculescu M.L., Moscalu M. Recurrent respiratory tract infections in children. 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). IEEE; 2017: 741–4.
9. Косенко И.М. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии. Педиатрия. 2018; 1: 51–6. DOI:10.26442/2413-8460_2018/1/51-56.
10. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э. Часто болеющие дети: все ли решено? Медицинский совет. 2018; 17: 206–12.
11. Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Рекуррентные респираторные заболевания у детей. М.; 2015.
12. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr.* 2021;47(211). DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
13. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Заволожин В.А. и др. Респираторные вирусные инфекции у детей — возможности патогенетической терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5(11): 762–7.
14. Великорецкая М.Д. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. Медицинский совет. 2017; 9: 124–30.
15. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6(1): 50–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.
16. Левчин А.М., Лебеденко А.А., Порутчикова Ю.А. Предикторы развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. Современные проблемы науки и образования. 2016; 4: 88–93.
17. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(2): 72–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
18. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции. Медицинские новости. 2018; 17: 52–9.
19. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В. и др. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5(4): 332–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339.
20. Орлова Н.В., Суранова Т.Г. Острые респираторные заболевания: особенности течения, медикаментозная терапия. Медицинский совет. 2018; 15: 82–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-82-88.

21. Денисова А.Р. Эффективность симптоматической терапии ОРВИ у детей. Медицинский совет. 2021; (1): 72–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-72-77.
22. Александрович Ю.С., Козлова Е.М., Новополецева Е.Г. Острые респираторные инфекции у детей. Осложнения и жизнеугрожающие состояния. Учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГПМУ; 2021.
23. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
24. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6(1): 50–9. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.
25. Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Рекуррентные респираторные заболевания верхних дыхательных путей с лимфопролиферативным синдромом у детей: современный взгляд на проблему. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24(1): 5–10.
26. Курдюкова Т.И., Красноручкая О.Н. Микробиом верхних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102(1): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105.
27. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «Дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9(3): 37–43.
28. Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Зайцева С.В. и др. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона. Педиатрия. 2017; 96(2): 99–105.
29. Васечкина Л.И., Азарова Е.К., Акинфиев А.В. Алгоритмы комплексной терапии часто болеющих детей. Лечащий врач. 2015; 1: 35.
30. Харит С.М., Фридман И.В. Клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям с клинической ситуацией «Вакцинопрофилактика часто и длительно болеющих детей». М.; 2016.
31. Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека: руководство для врачей. Под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой, А.И. Хавкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. DOI: 0.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352.
32. Сафина А.И. Стратегия повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями. Медицинский совет. 2020; (18): 22–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28.
33. Чугунова О.Л. Противовирусная терапия острых респираторных заболеваний у детей. Практика педиатра. 2020; 4: 39–47.
34. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Свинцицкая В.И. и др. Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4(3): 284–91. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291.
35. Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф. Опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями. Медицинский совет. 2022; 16(19): 71–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-19-71-77.
36. Нестерова И.В., Харина Д.В., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Локальная интерферонотерапия в иммунореабилитации детей раннего возраста, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(3): 66–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-66-72.
37. Каримова Д.Ю., Харина Д.В., Каримов Б.Н. Пути оптимизации оздоровительных мероприятий среди часто и длительно болеющих детей в дошкольных учреждениях. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(4): 112–8. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-112-118.

REFERENCES

1. Ostrye infekcii dyhatel'nyh puteju detej. Diagnostika, lechenie, profilaktika: klinicheskoe rukovodstvo. Pod red. Geppe N.A. [Acute respiratory infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: a clinical guide]. Moskva: MedKom-Pro Publ.; 2018. (in Russian).
2. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases: American Academy of Pediatrics; 2018.
3. Samsygina G.A. Problema chasto boleyushchih detej v pediatrii. [The issue of frequently ill children in paediatrics]. Pediatriya. 2015; 94(1):167–9. (in Russian).
4. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. K diskussii o «chasto boleyushchih detyah». [To the discussion about “frequently ill children”]. Pediatriya. 2015; 4: 215–21. (in Russian).
5. Al'bickij V.Yu., Baranov A.A. Chasto boleyushchie deti. Kliniko-social'nye aspekty. Puti ozdorovleniya. [Often sick children. Clinical and social aspects. Ways to improve your health]. Saratov; 1986. (in Russian).
6. Romancov M.G., Mel'nikova I.Yu. Respiratornye zabolovaniya u chasto boleyushchih detej: nastol'nyj spravochnik dlya vracha. [Respiratory diseases in frequently ill children: a reference book for doctors]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2015. (in Russian).
7. Toivonen L., Karpinen S., Schuez-Havupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. Pediatr Infect Dis J. 2016; 35(12): e362–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.

8. Trandafir L.M., Boiculescu M.L., Moscalu M. Recurrent respiratory tract infections in children. 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). IEEE; 2017: 741–4.
9. Kosenko I.M. Rekkurentnye respiratornye infekcii u detej: sovremennye podhody k racional'noj farmakoterapii. [Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy]. *Pediatriya*. 2018; 1: 51–6. DOI: 10.26442/2413-8460_2018/1/51-56. (in Russian).
10. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lokshina E.E. Chasto boleyushchie deti: vsyo li resheno? [Frequently ill children: is everything resolved?]. *Medicinskij sovet*. 2018; 17: 206–12 (in Russian).
11. Zajceva O.V., Lokshina E.E. Rekkurentnye respiratornye zabolevaniya u detej. [Recurrent respiratory infections in children]. Moskva; 2015. (in Russian).
12. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr*. 2021;47(211). DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
13. Nikolaeva S.V., Hlypovka Yu.N., Zavolozhin V.A. i dr. Respiratornye virusnye infekcii u detej — vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii. [Respiratory viral infections in children — possibilities of pathogenetic therapy]. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. 2021; 5(11): 762–7. (in Russian).
14. Velikoreckaya M.D. Rekkurentnye respiratornye infekcii u detej. [Recurrent respiratory infections in children]. *Medicinskij sovet*. 2017; 9: 124–30. (in Russian).
15. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burceva E.I. Ostrye, rekurrentnye i recidiviruyushchie infekcii respiratornogo trakta u detej: voprosy immunoprofilaktiki i immunoterapii. [Acute, recurrent and recurrent respiratory tract infections in children: issues of immunoprophylaxis and immunotherapy]. *RMZH. Mat' i ditya*. 2023; 6(1): 50–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59. (in Russian).
16. Levchin A.M., Lebedenko A.A., Porutchikova Yu.A. Prediktory razvitiya rekurrentnyh respiratornyh zabolevanij u detej doshkol'nogo vozrasta. [Predictors of the development of recurrent respiratory diseases in preschool children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 4: 88–93. (in Russian).
17. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. Etiologicheskaya struktura zabolevanij u chasto boleyushchih detej v zavisimosti ot vozrasta. [The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62(2): 72–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77. (in Russian).
18. Kozlovskij A.A. Rekkurentnye respiratornye infekcii. [Recurrent respiratory infections in children]. *Medicinskie novosti*. 2018; 17: 52–9. (in Russian).
19. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V. i dr. Terapiya hronicheskoy gerpesvirusnoj infekcii u chasto boleyushchih detej. Vozmozhnye prichiny neeffektivnosti. [Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible reasons for ineffectiveness]. *RMZH. Mat' i ditya*. 2022; 5(4): 332–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339. (in Russian).
20. Orlova N.V., Suranova T.G. Ostrye respiratornye zabolevaniya: osobennosti techeniya, medikamentoznaya terapiya. [Acute respiratory diseases: clinical features, drug therapy]. *Medicinskij sovet*. 2018; 15: 82–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-82-88. (in Russian).
21. Denisova A.R. Effektivnost' simptomaticheskoy terapii ORI u detej. [The effectiveness of symptomatic treatment of ORI in children]. *Medicinskij sovet*. 2021; (1): 72–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-72-77. (in Russian).
22. Aleksandrovich Yu.S., Kozlova E.M., Novopol'ceva E.G. Ostrye respiratornye infekcii u detej. Oslozhneniya i zhiznuegrozhayushchie sostoyaniya. [Acute respiratory infections in children. Complications and life-threatening conditions]. *Uchebnoe posobie dlya vrachej*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2021. (in Russian).
23. Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergologiya i immunologiya. [Allergology and immunology]. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
24. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burceva E.I. i dr. Ostrye, rekurrentnye i recidiviruyushchie infekcii respiratornogo trakta u detej: voprosy immunoprofilaktiki i immunoterapii. [Acute, recurrent and recurrent respiratory tract infections in children: issues of immunoprophylaxis and immunotherapy]. *RMZH. Mat' i ditya*. 2023; 6(1): 50–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59. (in Russian).
25. Mahmutov R.F., Bobrovickaya A.I. Rekkurentnye respiratornye zabolevaniya verhnih dyhatel'nyh putej s limfoproliferativnym sindromom u detej: sovremennij vzglyad na problem. [Recurrent respiratory diseases of the upper respiratory tract with lymphoproliferative syndrome in children: a modern view of the problem]. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2020; 24(1): 5–10. (in Russian).
26. Kurdyukova T.I., Krasnoruckaya O.N. Mikrobiom verhnih dyhatel'nyh putej u detej rannego i doshkol'nogo vozrasta. [Microbiome of the upper respiratory tract in infants and preschool children]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2023; 102(1): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105. (in Russian).

27. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Sovremennyj vzglyad na problemu «Deti s rekurretnymi infekciyami» (chasto boleyushchie deti) i ih immunnyj status. [A modern view on the problem of "Children with recurrent infections" (frequently ill children) and their immune status]. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii*. 2018; 9(3): 37–43. (in Russian).
28. Zajceva O.V., Lokshina E.E., Zajceva S.V. i dr. Virusinducirovannaya bronhial'naya astma u detej: znachenie sistemy interferona. [Virus-induced bronchial asthma in children: the significance of the interferon system]. *Pediatrics*. 2017; 96(2): 99–105. (in Russian).
29. Vasechkina L.I., Azarova E.K., Akinfiev A.V. Algoritmy kompleksnoj terapii chasto boleyushchih detej. [Algorithms for complex therapy of frequently ill children]. *Lechashchij vrach*. 2015; 1: 35. (in Russian).
30. Harit S.M., Fridman I.V. Klinicheskie rekomendacii okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam s klinicheskoj situaciej «Vakcinoprofilaktika chasto i dlitel'no boleyushchih detej». [Clinical recommendations for providing medical care to children with the clinical situation "Vaccinal prevention of frequently and long-term ill children"]. Moskva; 2016. (in Russian).
31. Kischechnaya mikrobiota kak regulyator raboty organov i sistem cheloveka: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. V.P. Novikovej, M.M. Gurovoj, A.I. Havkina [Intestinal microbiota as a regulator of the functioning of human organs and systems: a guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. DOI: 10.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352. (in Russian).
32. Safina A.I. Strategiya povysheniya kachestva lecheniya detej s ostrymi respiratornymi infekciyami. [Strategy for improving the quality of treatment of children with acute respiratory infections]. *Medicinskij sovet*. 2020; (18): 22–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28. (in Russian).
33. Chugunova O.L. Protivovirusnaya terapiya ostryh respiratornyh zabolevanij u detej. [Antiviral therapy of acute respiratory diseases in children]. *Praktika pediatria*. 2020; 4: 39–47.
34. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Svincickaya V.I. i dr. Bakterial'nye lizaty: tradicionnye predstavleniya i novaya paradigmy. [Bacterial lysates: conventional views and a new paradigm]. *RMZH. Mat' i ditya*. 2021; 4(3): 284–91. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291. (in Russian).
35. Pikuza O.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F. Opyt primeneniya fitoterapii v reabilitacii podrostkov s rekurrentnymi respiratornymi zabolevaniyami. [Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases]. *Medicinskij sovet*. 2022; 16(19): 71–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-19-71-77. (in Russian).
36. Nesterova I.V., Harina D.V., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Lokal'naya interferonoterapiya v immunoreabilitacii detej rannego vozrasta, chasto i dlitel'no boleyushchih respiratornymi infekciyami. [Local interferon therapy in the immunorehabilitation of young children who often suffer from respiratory infections for a long time]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13(3): 66–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-66-72. (in Russian).
37. Karimova D.Yu., Harina D.V., Karimov B.N. Puti optimizacii ozdorovitel'nyh meropriyatij sredi chasto i dlitel'no boleyushchih detej v doskol'nyh uchrezhdeniyah. [Ways to optimize health-improving activities among frequently and long-term ill children in preschool institutions]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13(4): 112–8. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-112-118. (in Russian).

УДК 616.89-053.3-092+636.22-053+616.348-002+615+57.084.5
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.42.28.003

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ

© Валерия Павловна Новикова, Динара Мафрутдиновна Магамедова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии» НИЦ.
E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0992-1709 SPIN: 1875-8137

Для цитирования: Новикова В.П., Магамедова Д.М. Младенческие колики // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 30–48. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.28.003>

Поступила: 04.12.2023

Одобрена: 29.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Лекция посвящена актуальной проблеме педиатрии — младенческим коликам. Они рассматриваются в свете рекомендаций Римских критериев, отражающих мнение экспертов — педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов. Ключевым моментом в постановке диагноза младенческих колик является исключение органической патологии («красные флаги»), которая составляет не более 5%. В статье рассмотрены современные представления о патогенетических механизмах младенческих колик и основанные на этих данных современные принципы их лечения. Терапия младенческих колик включает психологическую поддержку семьи, сохранение грудного вскармливания и применение пробиотиков.

Ключевые слова: *младенческие колики; «красные флаги»; Римские критерии IV; пробиотики.*

INFANTILE COLIC

© Valeria P. Novikova, Dinara M. Magamedova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Valeria P. Novikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, National Research Center.
E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0992-1709 SPIN: 1875-8137

For citation: Novikova VP, Magamedova DM. Infantile colic. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):30-48. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.28.003>

Received: 04.12.2023

Revised: 29.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The lecture is devoted to the current problem of pediatrics — infant colic. They are in the light of the recommendations of the Rome criteria, reflecting the opinion of experts — pediatricians, gastroenterologists, allergists. The key to diagnosing infant colic is to exclude organic pathology (“red flags”), which accounts for no more than 5%. The article discusses modern ideas about the pathogenetic mechanisms of infant colic and modern principles of their correction based on these data. Correction of infant colic includes psychological support for the family, continued breastfeeding and the use of probiotics.

Key words: *infant colic; “red flags”; Rome IV criteria; probiotics.*

Термин «колика» (*colicos*) означает «боль в толстой кишке». Коликами называются приступообразные боли в животе, сопровождающиеся выраженным беспокойством и криком ребенка первых месяцев жизни [1].

Данные метаанализа (2017), который включал 28 дневниковых исследований, охватывающих 8690 младенцев, показал, что в первые 6 недель жизни средняя ежедневная продолжительность плача у младенцев составляет от 117 до 133 минут в день, а от 10 до 12 недель — 68 минут в день [2]. Анали-

затор плача WhyCry 2G определяет пять причин детского плача: голод, скука, боль, желание спать и стресс. При этом предполагается, что менее 5% младенцев имеют идентифицируемые медицинские объяснения своего плача [3]. Беспричинный плач младенцев начал привлекать внимание медицинской общественности с 1890-х годов, а младенческая колика (МК) была впервые описана М. Wessell и соавт. в 60-х годах прошлого века [4]. Длительное время для диагностики колик использовались критерии, предложенные М. Wessell и соавт., так на-

зывается правило трех: плач в течение 3 часов в сутки и более (обычно не более 1 часа), не менее 3 дней в неделю, на протяжении 3 недель подряд; возраст от 6 недель до 3–4 месяцев; хорошее общее состояние: дети хорошо прибавляют в весе, сохраняют общий позитивный эмоциональный настрой, хороший аппетит, нормальный стул; возможные нечастые срыгивания; отсутствие «симптомов тревоги». Клиническая практика показала, что ретроспективная оценка родителями периодов плача и беспокойства связана с определенными трудностями и диагностическими ошибками, критерии Wessell были признаны нецелесообразными для практического использования. По мнению комитета по пересмотру Римских критериев IV, критерии Wessell являются произвольными, не зависящими от культуры, непрактичными и не отражают влияние симптомов ребенка на семью. Именно поэтому новые клинические критерии основаны на симптомах, которые, как было показано, вызывают больший дискомфорт у родителей. Кроме того, в Римских критериях IV возраст диагностики МК был расширен до 5 месяцев [5]. Таким образом, для клинических целей критерии диагностики должны включать все нижеперечисленное: младенец в возрасте до 5 месяцев на момент начала и окончания симптомов; повторяющиеся и продолжительные периоды плача, беспокойства или раздражительности, о которой сообщают лица, осуществляющие уход, возникающие без очевидной причины и которые не могут быть предотвращены или устранены ухаживающими взрослыми; отсутствие признаков задержки развития, лихорадки или болезни с клиническими признаками, т.е. «красных флагов» или «симптомов тревоги» [5]. «Симптомы тревоги», свидетельствующие о наличии органических заболеваний, включают лихорадку, упорные срыгивания, в том числе с приступами кашля, плоскую весовую кривую, появление слизи и крови в стуле, пассивное напряжение брюшной стенки, отказ от еды, вздутие живота, наличие симптомов атопического дерматита и других признаков атопии, упорные запоры.

МК определяются как одно из наиболее распространенных проявлений, с которыми родители младенцев обращаются к врачам первичного звена здравоохранения [6, 7]. В недавно опубликованном систематическом обзоре (2020) сообщается о показателях частоты колик в пределах от 2 до 73% [8]. Симптомы достигают пика примерно на шестой неделе жизни, а прекращаются естественным образом после 4–6-месячного возраста [9], что позволяет считать их доброкачественным, самоизлечивающимся состоянием.

Необходимость лечения этого самоизлечивающегося состояния обусловлена негативным

влиянием чрезмерного плача на семью младенца. Длительный плач ребенка вреден для отношений между родственниками и родителями [10], связан с материнскими проблемами, такими как депрессия, беспокойство и потеря родительской уверенности [11, 12], является частой причиной раннего прекращения грудного вскармливания [13], может приводить к тяжелым травмам младенцев или смерти в результате жестокого обращения [14]. Вторым важным аргументом в пользу лечения колик является наличие у них отдаленных последствий, таких как мигрень, нарушение сна и поведения, гиперактивность, снижение интеллекта и когнитивные расстройства, нарушение пищевого поведения, атопические заболевания и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15–18]. Для подбора адекватной терапии необходимо знание патогенеза колик.

Младенческие колики имеют многофакторный патогенез. Физиологический дисбаланс в развитии центральной нервной системы объясняет время манифестации младенческих колик. В возрасте 2 месяцев происходит реорганизация систем головного мозга, в результате чего происходит замещение рефлекторных механизмов, контролируемых поведенческие реакции, системой контроля, осуществляемой корой головного мозга. Многие авторы считают, что безутешный плач, который отмечают при младенческих коликах, является следствием транзиторной недостаточности поведенческой реакции в первые 2 месяца жизни [19, 20]. Сложные взаимодействия между поведенческими факторами (психологическими и социальными): послеродовая депрессия, родительская тревога, стрессовая беременность, неблагоприятные переживания во время родов, плохие родительские навыки [24–26], изменения со стороны эндогенной опиоидной системы и нейропептидной регуляции [27–31], факторы питания (гиперчувствительность или пищевая аллергия, особенно аллергия к белкам коровьего молока) [28, 30], незрелость структуры и функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [21, 24, 32], чрезмерное количество газов в кишечнике [21, 24,], дисбаланс кишечных гормонов и нарушение моторики кишечника [31, 32], изменения в составе кишечной микробиоты [33, 34], нарушение оси «микробиота–мозг» [35], нарушение проницаемости кишечника и воспаление низкой интенсивности [22, 36, 37] — все эти механизмы играют роль в патогенезе колик.

Наибольшую доказательную базу имеет роль микробиоты кишечника в возникновении колик. В таблице 1 представлены исследования, посвященные изучению количественного и качественного состава микробиоты у детей с коликами и при их отсутствии.

Таблица 1. Исследования состава микробиоты у детей с коликами и здоровых младенцев

Table 1. Studies of microbiota composition in children with colic and healthy infants

Автор / Author	Метод / Method	Результаты / Results
Savino et al., 2004 [38]	Культуральный / Cultural	Младенцы с коликами имеют более высокие показатели и плотность кишечной палочки и других газообразующих кишечных палочек и более низкие уровни <i>Lactobacillus</i> spp. по сравнению со здоровыми младенцами / Colicky infants have higher counts and densities of <i>E. coli</i> and other gas-forming coliforms and lower levels of <i>Lactobacillus</i> spp. compared to healthy babies
Savino et al., 2009 [39]	Культуральный + ПЦР / Culture + PCR	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> и <i>Enterococcus faecalis</i> были преобладающими видами у младенцев с коликами / <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> and <i>Enterococcus faecalis</i> were the predominant species in colicky infants
Mentula S., 2009 [40]	Культуральный + анализ клеточных жирных кислот, КЦЖК и производства газов / Culture + analysis of cellular fatty acids, SCFAs and gas production	Распространенность индолпродуцирующих колиформ была значительно выше у младенцев с коликами по сравнению с контрольной группой, в то время как многие аэробные роды, присутствующие в контрольной группе, не были обнаружены у младенцев с коликами / The prevalence of indole-producing coliforms was significantly higher in colicky infants compared with controls, while many aerobic labors present in controls were not found in colicky infants
de Weerth C., 2013 [41]	Молекулярные методы / Molecular methods	Фенотип колик положительно коррелировал с содержанием <i>Serratia</i> , <i>Vibrio</i> и <i>Pseudomonas</i> / Colic phenotype was positively correlated with <i>Serratia</i> , <i>Vibrio</i> and <i>Pseudomonas</i> content
Rhoads J.M., 2018 [42]	Секвенирование ДНК / DNA sequencing	Таксоны, которые в значительной степени связаны с коликами: <i>Acinetobacter</i> , <i>Lactobacillus iners</i> . Снижение относительного содержания бифидобактерий в среднем в 30 раз / Taxa significantly associated with colic: <i>Acinetobacter</i> , <i>Lactobacillus iners</i> . Reduction in the relative content of bifidobacteria by an average of 30 times
Loughman A, et al., 2021 [43]	Секвенирование 16S рРНК / 16S rRNA sequencing	Альфа-разнообразие фекальной микробиоты не имело существенной связи с плачем. Несколько таксонов микробиоты (включая <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> и <i>Klebsiella</i>) связаны с тяжестью коликов / Alpha diversity of fecal microbiota was not significantly associated with crying. Several microbiota taxa (including <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , and <i>Klebsiella</i>) are associated with colic severity
Kozhakhmetov S., 2023 [44]	Полное метагеномное секвенирование образцов кала / Whole metagenomic sequencing of stool samples	В группе коликов обнаружено относительное изобилие <i>Bifidobacterium</i> и обогащение <i>Bacteroides Clostridiales</i> , в то время как микробное биоразнообразие в этой группе было обогащено / The colic group revealed a relative abundance of <i>Bifidobacterium</i> and an enrichment of <i>Bacteroides Clostridiales</i> , while microbial biodiversity was enriched in this group
Новикова В.П., 2023 [37] / Novikova V.P., 2023 [37]	Метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии по Г.А. Осипову образцов кала / Method of gas chromatography-mass spectrometry of fecal samples according to G.A. Osipov	В группе коликов значительно выше уровень <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Nocardia</i> spp. и <i>Micromycetes</i> spp. по сравнению со здоровыми / In the colic group, the level of <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Nocardia</i> spp. and <i>Micromycetes</i> spp. was significantly higher compared to healthy people

Примечание: КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Note: SCFAs — short-chain fatty acids; PCR — polymerase chain reaction.

Несмотря на использование различных методик и разнообразие результатов, большинство исследователей свидетельствуют о низком качественном разнообразии кишечной микробиоты у детей с коликами по сравнению с микробиотой детей, не име-

ющих коликов в течение первых 2 недель жизни [39]. Другие исследования свидетельствуют о наличии определенных микроорганизмов кишечной микробиоты, ассоциированных с увеличением продолжительности плача у детей до 3–4 месяцев. К данным

микроорганизмам относится семейство граммотрицательных бактерий (*Proteobacteria phylum*), среди которых виды *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteobacteria* преобладали в образцах стула у детей с коликами [39, 42, 45]. Наряду с этими микроорганизмами у детей с коликами в возрасте 2–4 недель жизни обнаружены виды *Serratia*, *Yersinia* и *Vibrio* [42]. В двух исследованиях выявлены значимые различия в содержании *Acinetobacter* spp. [37, 42]. Первым механизмом патогенетического звена в возникновении колик, обусловленных повышенным содержанием граммотрицательных условно-патогенных бактерий, является повышенная продукция газа в результате ферментации лактозы, других углеводов и белков. Второй вероятный механизм — воспалительная реакция кишечника, которую запускает липополисахаридный комплекс внешней оболочки граммотрицательных бактерий посредством повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов. В доказательство к вышеизложенному у детей с коликами отмечается повышенное содержание фекального кальпротектина и биомаркеров нейтрофильной инфильтрации [22, 36]. Вследствие воспаления происходит повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и висцеральной гиперчувствительности, клиническим проявлением которых являются симптомы колик. В то же время микроорганизмы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в течение первых 3 месяцев жизни имеют обратную ассоциацию у детей с симптомами колик [34, 36, 45]. Патогенетическими механизмами, объясняющими связь данных микроорганизмов с уменьшением симптомов колик, являются положительные эффекты *Lactobacilli* и молочнокислых бактерий на эпителиальную функцию слизистой оболочки кишечника, ее барьерную функцию и кишечную кинетику. Наряду с этим специфические штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* имеют противовоспалительный эффект, оказывая антагонистическое действие против газопродуцирующих бактерий, включая штаммы *Escherichia*, *Klebsiella* и *Enterobacter* [46].

Каждый из факторов, влияющих на становление кишечного микробиома (микробиом и состояние здоровья матери, использование матерью лекарственных препаратов, вид родоразрешения, состояние ребенка после рождения, вид вскармливания новорожденного, использование антибактериальных препаратов новорожденным), по отдельности не имеет достоверного значения в формировании младенческих колик [40, 47–49]. В то же время доказано, что бактериальная колонизация кишечника связана с мальабсорбцией жиров и других нутриентов вследствие незрелости энтерогепатической циркуляции желчных кислот и их солей [15, 24]. Микробиота через производство локальных нейротрансмиттеров кишечника (серотонин, гамма-

аминомасляная кислота, мелатонин, гистамин, ацетилхолин) по системе нейроиммуноэндокринной иерархии координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам. Кроме того, микробиота может изменять физиологию мозга посредством продукции широкого спектра цитокинов, короткоцепочечных жирных кислот и усиления афферентной нервной активности. Так работает ось «микробиота–мозг», играющая роль в генезе колик [35].

Нарушение толерантности к лактозе, которая является физиологическим транзиторным состоянием у детей первых 3–4 месяцев жизни, нередко вызывает младенческие колики. В литературе описана связь между выраженностью болевого синдрома при младенческих коликах с количеством экскреции углеводов с калом у детей как на грудном, так и на искусственном вскармливании. Данные показывают, что у 25% младенцев развиваются симптомы средней и тяжелой степени колик, зависящей от белка коровьего молока [50–53].

Предрасполагающими к развитию колик факторами являются со стороны матери: неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез матери, гестоз, гиподинамия во время беременности; нарушение питания кормящей матери (употребление очень жирной пищи, пищи, усиливающей метеоризм, избыточное количество коровьего молока и продуктов из него); вредные привычки кормящей женщины (курение, употребление алкоголя, наркотиков); эмоциональные стрессы в семье. Со стороны ребенка: недоношенность; симптомы постгипоксического поражения центральной нервной системы; темперамент младенца. Предрасполагают к развитию колик также неправильная техника вскармливания (заглатывание воздуха во время кормления); насильственное кормление; перекармливание, кормление из двух грудей, неправильное приготовление пищевых смесей (чрезмерное или недостаточное разведение), отсутствие правильного материнско-детского взаимодействия в ситуации кормления [1].

Классическую картину колик составляет наличие диады — чрезмерно встревоженные родители и младенец с настойчивым, пронзительным криком, который имеет аудиологические отличия от других криков младенца [54]. Эпизоды крика связаны с гипертонией, покраснением лица, подтягиванием ног к животу и метеоризмом. Оценка состояния младенца во время эпизода колик может указывать на то, что ребенок испытывает умеренную или сильную боль в соответствии с оценкой FLACC — системой оценки боли для младенцев [55]. Плач начинается и резко прекращается самостоятельно, т.е. имеет место пароксизмальный характер эпизодов [55]. Успокоить ребенка очень трудно. Типичный плач ребенка с коликами представлен под QR-кодом.



Характерен циркадный ритм плача (или «кри-вая плача») с максимальной интенсивностью крика и беспокойства во второй половине дня. Важная характеристика плача — возрастзависимое появление и динамика: он появляется со 2-й недели жизни, достигает пика в 2–3 месяца с постепенным уменьшением интенсивности и исчезновением к 4–5 месяцам.

Наличие мультифакторного патогенеза приводит к сложностям в подходе терапии. Международные согласительные документы отсутствуют, а национальные руководства, составленные экспертами с позиций доказательной медицины, имеются только в трех странах: Великобритании, США и Ирландии [56, 57]. Анализ рекомендаций этих руководств представлен в таблице 2.

В России младенческие колики описаны в Национальном руководстве по детской гастроэнтерологии [58] и в рекомендациях Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по функциональным заболеваниям ЖКТ 2022 г. [1, 59].

Все отечественные и зарубежные руководства подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к лечению колик в тесной кооперации с родителями пациента. Необходимо заверить родителей о транзиторном и доброкачественном характере младенческих колик и благоприятном исходе, внушать им уверенность в отсутствии тяжелого заболевания у ребенка. Положительный эффект может оказывать изменение семейных привычек, создание режима «кормление — активность — сон»; поддержание позитивных взаимоотношений «ребенок — мать/семья». Своевременное выявление материнской депрессии, жестокого отношения к ребенку, консультирование родителей по поводу психологических проблем позволит избежать необоснованного диагностического вмешательства у ребенка, а также беспокойства и неуверенности в себе у родителей [1, 56–59].

Важным направлением в лечении колик считается диетическая коррекция: поддержка грудного вскармливания, оценка техники прикладывания

к груди и эффективности сосания. Большинство экспертов рекомендуют сохранение естественного вскармливания [1, 56–59]. В работе А. Cohen Engler (2012) было выявлено, что младенцы на исключительно грудном вскармливании имеют значительно более низкую частоту приступов колик и тенденцию к увеличению продолжительности ночного сна по сравнению с детьми на искусственном вскармливании [60]. Авторы этого исследования измеряли уровень мелатонина в грудном молоке каждые 2 ч в течение суток, выявив его значительное повышение в ночные часы. В настоящее время известно, что у младенцев циркадный ритм мелатонина устанавливается к 3–5 месяцам жизни, примерно в этом возрасте отмечается и регрессия младенческой колики [30]. Было также выявлено, что в группе детей с младенческой коликой по сравнению с контрольной группой статистически значимо снижается уровень мелатонина в крови в утренние часы и позднее устанавливается циркадный ритм мелатонина. Возможно, младенческая колика может быть связана с десинхронизацией нормального циркадного ритма мелатонина, и грудное молоко, в ночное время содержащее наиболее высокий уровень мелатонина, может компенсировать транзиторную недостаточность циркадных ритмов у ребенка [23]. Кроме того, ночное грудное молоко, вероятно, оказывает спазмолитическое, антиоксидантное, противовоспалительное и иммунорегуляторное действие на проницаемость кишечной стенки и развитие микробиома младенца [23, 28, 61].

В настоящее время нет единых рекомендаций по питанию для кормящих грудным молоком женщин. Согласно рекомендациям IV Римских критериев, признана эффективной элиминация продуктов на основе коровьего молока из рациона кормящих грудным молоком женщин только при наличии аллергии к белку коровьего молока [62]. Во всех остальных случаях причинно-следственная связь между диетой матери и коликами не доказана. Ряд исследований рекомендует использование гипоаллергенной диеты (исключение коровьего молока, яиц, арахиса и других орехов, пшеницы, сои и рыбы) и связывает это с уменьшением симптомов колик у детей [63]. Систематический обзор 2012 г. выявил 1 рандомизированное контролируемое исследование среди младенцев, матери которых в течение 1 недели придерживались диеты с низким содержанием аллергенов «большой восьмерки». При анкетировании отмечено уменьшение плача на 60 минут в течение 48 ч, но в то же время матери не сообщали о субъективном ощущении уменьшения колик. Кроме того, только 60% матерей в этом исследовании смогли полностью соблюдать элиминационную диету, что подчеркивает сложность

Таблица 2. Методы лечения колик с точки зрения доказательной медицины

Table 2. Methods of treating colic from the point of view of evidence-based medicine

Рекомендация/предложение / Recommendation/proposal	Великобритания, 2013, 2017 [56] / UK, 2013, 2017 [56]	США, 2015 [56] / USA, 2015 [56]	Ирландия, 2014 [57] / Ireland, 2014 [57]
Клиническая оценка отношений матери и ребенка / Clinical assessment of the mother-child relationship	✓	✓	✓
Информация для родителей, советы, поддержка и уверенность / Parenting information, advice, support and reassurance	✓	✓	✓
Продолжение грудного вскармливания / Continued breastfeeding	✓	✓	
Модификация рациона матери / Modification of the mother's diet	✗	✓	
Смена смеси, если ребенок вскармливается смесью (+), если не выявлена аллергия на молоко) / Changing the formula if the baby is formula-fed (+if an allergy to milk is not detected)	✗	✓	
Пробиотические добавки (++) младенцам, находящимся только на грудном вскармливании) / Probiotic supplements (++breastfed-only infants)	✗	✓+	✓
Симетикон / Simethicone	✗	✗	
Травяные добавки (например, фенхель) / Herbal supplements (such as fennel)	✗	✗	
Ингибиторы протонной помпы (например, омепразол, Лосек) / Proton pump inhibitors (eg, omeprazole, Losec)		✗	
Лактаза (например, капли Co-lief) / Lactase (eg Co-lief drops)	✗		
Антихолинергические препараты (включая дицикломин) / Anticholinergic drugs (including dicyclomine)		✗	
Детский массаж / Baby massage			✓
Мануальная терапия (включая манипуляции на позвоночнике и краниальную остеопатию) / Manual therapy (including spinal manipulation and cranial osteopathy)	✗	✗	
Физический контакт (например, удержание, раскачивание) / Physical contact (eg, holding, rocking)	✓		✓
«Белый шум» / «White noise»	✓		
Купание / Bathing	✓		
Обмотка (пеленание) / Winding	✓		
Пеленание / Swaddling		✗	
Акупунктура / Acupuncture		✗	
Режим сна / Sleeping mode			

Примечание: ✓ — рекомендовано; ✓+ — высокий уровень доказательности, ✗ — не рекомендовано; пустая графа — не анализировалось.

Note: ✓ — recommended; ✓+ — high level of evidence; ✗ — not recommended; blank — not analyzed.

в проведении диетических ограничений [29, 63]. Исходя из вышеизложенного, по мнению большинства исследователей, элиминационные диеты для кормящей грудным молоком матери при младенческих коликах не рекомендуются [1, 56–59].

При искусственном вскармливании у детей первых 3 месяцев жизни с симптомами колик, по данным систематических обзоров, положительным эффектом обладают частично гидролизованные сывороточные смеси с добавлением пребиотиков (олигосахаридов), со сниженным содержанием лактозы и жировым компонентом [1, 56–59].

Самый высокий уровень доказательства эффективности терапевтических стратегий лечения колик имеет терапия пробиотиками [64–67]. В настоящее время Управление по санитарному контролю за пищевыми продуктами, медикаментами и косметическими средствами США (Food and Drug Administration, FDA) присвоило пробиотикам статус GRAS (Generally Recognized As Safe), что означает: признано безопасным ведущими экспертами FDA [48]. С учетом вышеизложенных патогенетических механизмов влияния кишечной микрофлоры на формирование кишечных колик, коррекция кишечного микробиома является обещающей в отношении снижения симптомов колик. У детей, находящихся на естественном вскармливании, продемонстрирована эффективность разных штаммов *Lactobacillus reuteri* [23, 24, 66–68]. Факторы, обуславливающие эффекты *L. reuteri*, хорошо изучены. Это способность образовывать биопленки; устойчивость колоний *L. reuteri* к низким значениям pH и солям желчи; способность *L. reuteri* прикрепляться к муцину, кишечному эпителию и к эпителиальным клеткам кишечника; производство метаболитов, оказывающих антимикробное и иммуномодулирующее действие, самым изученным из которых является реутерин, ингибирующий широкий спектр микроорганизмов, в основном грамотрицательных бактерий, в то время как сами штаммы *L. reuteri* проявляют к нему выраженную устойчивость. Некоторые штаммы *L. reuteri*, помимо реутерина, продуцируют и другие антимикробные вещества: молочную кислоту, уксусную кислоту, этанол, реутерициклин, благодаря чему *L. reuteri* эффективен против различных бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта: *Helicobacter pylori*, *E. coli*, *Clostridium difficile* и сальмонелл. За счет метаболитов, имеющих противовирусные свойства, *L. reuteri* эффективен против пневмовирусов, цирковирусов, ротавирусов, вирусов Коксаки и папилломавирусов. Кроме того, имеются сообщения, что *L. reuteri* также останавливает рост и убивает различные виды *Candida*; некоторые штаммы *L. reuteri* подавляют продукцию ряда провоспалительных цитокинов, влияют на иммунные клетки, продуцируют фолаты и гамма-

аминомасляную кислоту (ГАМК), что обуславливает влияние микроорганизма на висцеральную чувствительность [69]. Следует отметить, что эффекты разных штаммов *L. reuteri* штаммоспецифичны. Доказанные эффекты некоторых штаммов *L. reuteri* представлены в таблице 3.

Плацебоконтролируемые и сравнительные исследования демонстрируют различные результаты лечения колик пробиотиками *L. reuteri*, как положительные, так и отрицательные [75]. Данные представлены в таблице 4.

В последние годы возрос интерес к использованию для лечения колик других пробиотических штаммов. Данные представлены в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, хороший терапевтический эффект при коликах у детей на грудном и на искусственном вскармливании демонстрировали штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12 и *B. breve* CECT7263. В то же время доказано, что мультиштаммовые пробиотики обладают синергетическими эффектами, которых отдельные штаммы не могут достичь самостоятельно. Предполагается, что мультиштаммовые пробиотики за счет синергического эффекта разных штаммов могут быть эффективными при лечении колик [88]. Данные представлены в таблице 6.

Другие фармакологические препараты, которые традиционно рекомендуют для облегчения симптомов колик, включают симетикон, фитосборы на основе ромашки или фенхеля, другие ветрогонные средства, гомеопатические препараты [4, 25, 92]. Большинство рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о низкой эффективности многих таких методов лечения. Наряду с этим, отсутствие стандартизации состава части гомеопатических средств, а также потенциальные риски развития нежелательных эффектов при применении некоторых средств не позволяют рекомендовать большинство из них для коррекции младенческих колик [21, 25, 56, 57, 93]. Иногда назначаемые спазмолитики, ингибиторы протонной помпы, обезболивающие средства [3, 24, 66] также не доказывали свою эффективность [56, 57]. Противоречивые данные опубликованы по поводу препаратов лактазы для лечения колик. Существуют данные, основанные на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), свидетельствующие об уменьшении времени плача у младенцев с доказанным нарушением толерантности к лактозе при применении препаратов лактазы по сравнению с плацебо [64]. Наряду с этим существуют другие РКИ, свидетельствующие о недостаточном или слабом эффекте при применении препаратов лактазы для устранения симптомов колик у детей, независимо от вида

Таблица 3. Доказанные эффекты различных штаммов *L. reuteri*Table 3. Proven effects of different strains of *L. reuteri*

Автор / Author	Штамм / Strain	Эффекты / Effects
Garcia Rodenas C.L., 2016 [70]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижение количества энтеробактерий и повышение числа бифидобактерий у детей, рожденных путем кесарева сечения, т.е. модулировало развитие кишечной микробиоты / A decrease in the number of enterobacteria and an increase in the number of bifidobacteria in children born by cesarean section, i.e. modulated the development of intestinal microbiota
Savino et al., 2015 [53]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижение количества анаэробных грамотрицательных и увеличение количества грамположительных бактерий в кишечной микробиоте, тогда как содержание энтеробактерий и энтерококков в значительной степени снижено / A decrease in the number of anaerobic gram-negative and an increase in the number of gram-positive bacteria in the intestinal microbiota, while the content of enterobacteria and enterococci decreased significantly
Martoni C.J., 2015 [71]	<i>L. reuteri</i> NCIMB 30242	Увеличивает соотношение <i>Firmicutes</i> и <i>Bacteroidetes</i> / Increases the ratio of <i>Firmicutes</i> to <i>Bacteroidetes</i>
Savino F., 2009 [39]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Увеличение количества лактобацилл и уменьшение <i>E. coli</i> в фекальной микробиоте / Increase in the number of lactobacilli and decrease in <i>E. coli</i> in the fecal microbiota
Savino et al., 2019 [72]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижает восприятие боли двумя путями: через переходный рецепторный потенциал — ваниллоидный канал 1, влияя на калийзависимую активность кальциевых каналов и снижение вызванных капсаицином и растяжением потенциалов действия спинномозговых нервов / Reduces pain perception in two ways: through transient receptor potential - vanilloid channel 1, influencing potassium-dependent calcium channel activity and reducing capsaicin- and stretch-induced action potentials of spinal nerves
Hojsak I., 2019 [73]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижение уровня фекального кальпротектина / Decrease in fecal calprotectin levels
Pourmirzaiee M.A., 2020 [74]	<i>L. reuteri</i> LR92 (DSM 26866)	Выделяет уксусную кислоту, которая снижает pH <i>in vivo</i> и оказывает выраженное антибактериальное действие на многие патогены и реутерин, способный вызвать окислительный стресс у патогенов и эффективно предупреждать развитие воспалительной реакции / Produces acetic acid, which lowers pH <i>in vivo</i> and has a pronounced antibacterial effect on many pathogens and reuterin, which can cause oxidative stress in pathogens and effectively prevent the development of an inflammatory response
Новикова В.П., 2023 [37] / Novikova V.P., 2023 [37]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	В группе детей, получавших <i>L. reuteri</i> , значимо снижался уровень <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> и <i>Prevotella ruminicola</i> . Снижение уровня зонулина / In the group of children receiving <i>L. reuteri</i> , the level of <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> and <i>Prevotella ruminicola</i> decreased significantly. Decreased zonulin levels

Таблица 4. Результаты плацебоконтролируемых и сравнительных исследований лечения колик пробиотиками *L. reuteri*Table 4. Results of placebo-controlled and comparative studies of treatment of colic with *L. reuteri* probiotics

Автор / Author	Штамм / Strain	Эффекты / Effects
<i>Лечение эффективно / Treatment is effective</i>		
Savino F., 2007 [76]	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Снижение беспокойства и продолжительности крика / Reduced anxiety and cry duration
Szajewska H. et al., 2013 [77]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижение беспокойства и продолжительности крика в сравнении с плацебо / Reduction in anxiety and cry duration compared to placebo
Chau K. et al., 2015 [78]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижение беспокойства и продолжительности крика / Reduced anxiety and cry duration

Окончание табл. 4 / Ending of the table 4

Автор / Author	Штамм / Strain	Эффекты / Effects
Mi G.L. et al., 2015 [79]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижение беспокойства и продолжительности крика / Reduced anxiety and cry duration
Tatari M. et al., 2017 [80]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Снижение беспокойства и продолжительности крика / Reduced anxiety and cry duration
Dryl R., 2018 [81]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Положительный лечебный и профилактический эффект исключительно у детей на грудном вскармливании (21–28 дней) / Positive therapeutic and preventive effect exclusively in breastfed children (21–28 days)
Новикова В.П., 2023 [37] Novikova V.P., 2023 [37]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Положительный лечебный и профилактический эффект в виде снижения плача менее 1 часа к 10-му дню лечения у детей, независимо от вида вскармливания / Positive therapeutic and preventive effect in the form of reduced crying for less than 1 hour by the 10th day of treatment in children, regardless of the type of feeding
<i>Лечение неэффективно / Treatment is ineffective</i>		
Sung V. et al., 2014 [82]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Нет различий с группой плацебо / No difference with placebo group
Fatheree N.Y. et al., 2017 [83]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	При искусственном вскармливании не было получено положительного результата / No positive results were obtained with artificial feeding
Dryl R., 2018 [81]	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	При искусственном вскармливании не было получено положительного результата / No positive results were obtained with artificial feeding

Таблица 5. Результаты плацебоконтролируемых исследований лечения колик разными моноштаммовыми пробиотиками

Table 5. Results of placebo-controlled studies of the treatment of colic with different single-strain probiotics

Автор / Author	Штамм / Strain	Клинический эффект / Clinical effect	Патогенетический механизм / Pathogenetic mechanism
Savino F. et al., 2020 [45]	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	Значительное снижение плача / Significant reduction in crying	Наблюдалось значительное увеличение общего количества бактерий в образцах кала (<i>Lactobacillus</i> spp.) и значительное снижение уровня кальпротектина / There was a significant increase in total bacterial counts in stool samples (<i>Lactobacillus</i> spp.) and a significant decrease in calprotectin levels
Xinias I. et al., 2017 [84]	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , BB-12	Значительное снижение времени плача, повышение качества жизни семьи / Significant reduction in crying time, improved family quality of life	Не изучался / Not studied
Nocerino R. et al., 2020 [85]	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , BB-12	Значительное снижение времени плача / Significant reduction in crying time	Достоверное увеличение HBD-2, LL-37, sIgA и бутирата и снижение кальпротектина / Significant increase in HBD-2, LL-37, sIgA and butyrate and decrease in calprotectin
Chen K. et al., 2021 [86]	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , BB-12	Значительное снижение времени плача / Significant reduction in crying time	Увеличение sIgA, бутирата в конце 21-дневного вмешательства, увеличение кальпротектина β -дефензина-2 и кателицидина / Increase in sIgA, butyrate at the end of the 21-day intervention, increase in calprotectin β -defensin-2 and cathelicidin

Окончание табл. 5 / Ending of the table 5

Автор / Author	Штамм / Strain	Клинический эффект / Clinical effect	Патогенетический механизм / Pathogenetic mechanism
Suanes-Cabello S., 2020 [87]	<i>B. breve</i> CECT7263	Большая эффективность в сокращении ежедневного времени плача у детей на грудном и искусственном вскармливании, чем в контроле / Greater effectiveness in reducing daily crying time in breastfed and bottle-fed children than in controls	Ингибирование роста <i>Enterobacteriaceae</i> spp., противовоспалительное действие / Inhibition of the growth of <i>Enterobacteriaceae</i> spp., anti-inflammatory effect

Таблица 6. Результаты плацебоконтролируемых и сравнительных исследований лечения колик разными мультиштаммовыми пробиотиками

Table 6. Results of placebo-controlled and comparative studies of the treatment of colic with different multi-strain probiotics

Авторы / Authors	Состав пробиотиков / Composition of probiotics	Клиническая эффективность / Clinical effectiveness
Gerasimov et al., 2018 [89]	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2+ <i>L. reuteri</i> 12246+ фрукто-олигосахарид и витамин D ₃	Значительная разница в среднем времени плача между пробиотиком и контрольной группой / Significant difference in mean crying time between probiotic and control group
Baldassarre et al., 2018 [90]	<i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735 <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734), <i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. breve</i> DSM 24732 <i>B. infantis</i> DSM 24737) <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731.	Статистически значимое снижение количества минут плача в день. Незначительная разница в общем количестве пробиотических бактерий, лактобацилл и бифидобактерий была обнаружена между группами вмешательства и плацебо / A non-significant difference in the total counts of probiotic bacteria, lactobacilli and bifidobacteria was found between the intervention and placebo groups
Chen et al., 2021 [86]	<i>Bifidobacterium longum</i> CECT7894 + <i>Pediococcus pentosaceus</i> CECT8330	Значительное сокращение времени плача в группе вмешательства и улучшение консистенции стула / Significant reduction in crying time in the intervention group and improvement in stool consistency
Astó E. et al., 2022 [91]	<i>B. longum</i> KABP042 + <i>P. pentosaceus</i> KABP041	Уменьшение тяжести симптомов у младенцев, страдающих коликами и/или запором на грудном и искусственном вскармливании / Reducing the severity of symptoms in breastfed and formula-fed infants with colic and/or constipation
Новикова В.П., 2023 [37] / Novikova V. P. 2023 [37]	<i>Lactobacillus casei</i> PXN 37, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54, <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35, <i>Bifidobacterium breve</i> PXN 25, <i>Bifido bacterium infantis</i> PXN 27, <i>Bifidobacterium longum</i> PXN 30; и пребиотик: ФОС (фруктоолигосахариды)	Купирование колик к 6-му дню, что раньше, чем при использовании <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (10-й день) и симптоматической терапии (12-й день). Увеличение уровня фекального зонулина на 44%, что больше, чем при использовании <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (40%) и симптоматической терапии (10%). Увеличение количества таких доминирующих представителей микробиоты, как эубактерии и пропионобактерии / Relief of colic by day 6, which is earlier than when using <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (day 10) and symptomatic therapy (day 12). Increase in fecal zonulin levels by 44%, which is greater than with the use of <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (40%) and symptomatic therapy (10%). An increase in the number of such dominant representatives of the microbiota as eubacteria and propionobacteria

вскармливания [65, 81]. Возможно рекомендовать применение препаратов лактазы только при доказанной лактазной недостаточности в течение 2 недель. При отсутствии эффекта за этот промежуток времени терапия лактазой отменяется.

Следует отметить, что существует доказательная база по эффективности при коликах целого ряда манипуляций, таких как детский массаж, физический контакт (например, удержание на руках, раскачивание младенца), прослушивание «белого

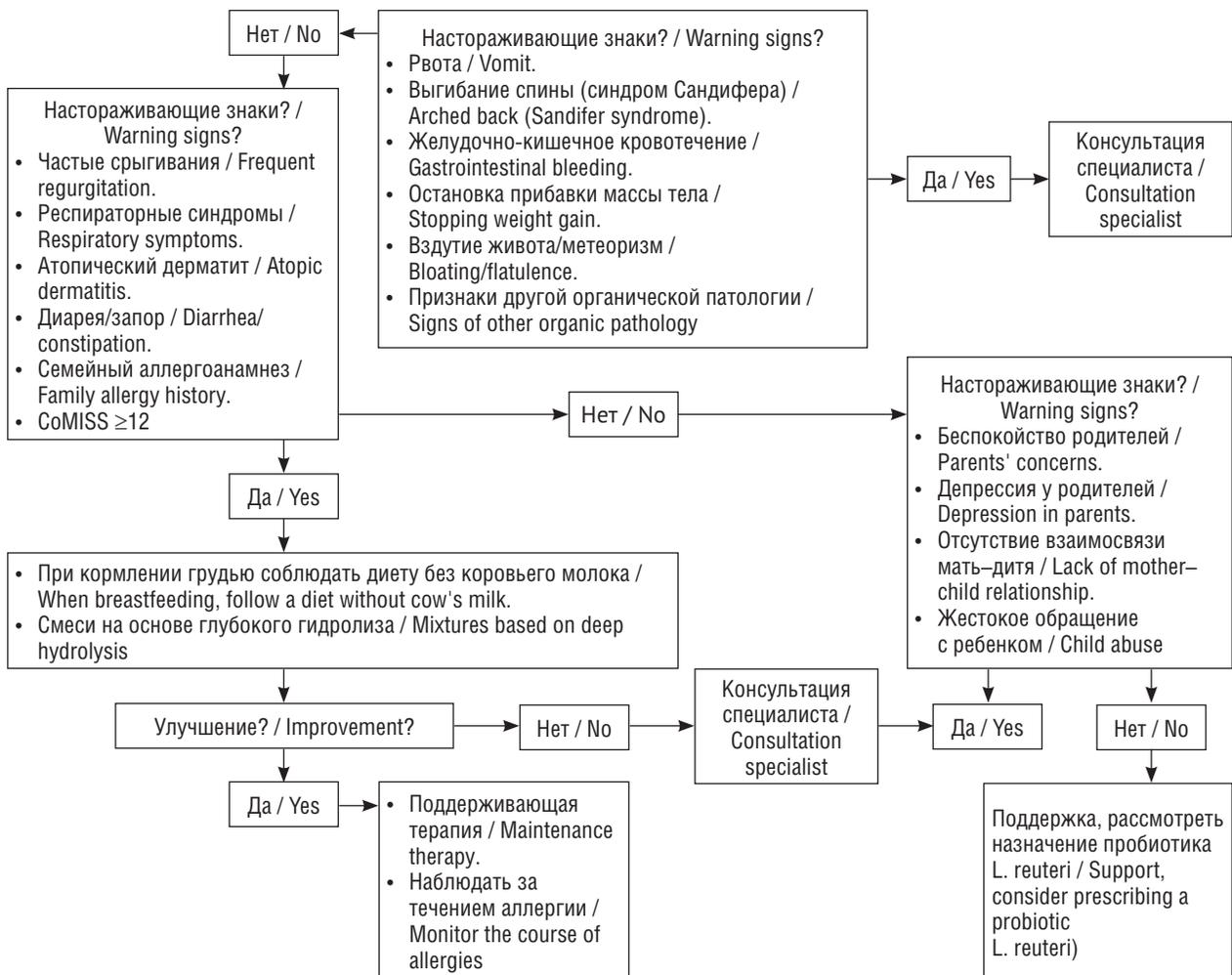


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения колик (Vandenplas Y., 2016)
Fig 1. Algorithm for diagnosing and treating colic (Vandenplas Y., 2016)

шума» (равномерный фоновый звук, который содержит частоты всего звукового диапазона, от 20 до 20 000 Гц, и из-за схожести со звуками, которые слышит младенец в утробе матери, положительно влияет на продолжительность плача и сна у младенцев), купание, пеленание [56, 57]. Тем не менее существует ограниченное количество исследований, которые сравнивают разные методы лечения между собой [37, 93].

В настоящее время общепризнанным считается алгоритм диагностики и лечения колик, предложенный экспертами ESPHAN (Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и нутрициологов) в 2016 году (рис. 1) [94].

Таким образом, младенческие колики являются транзиторным функциональным состоянием у детей первых 4–5 месяцев жизни и проходят самостоятельно. Однако всегда следует помнить, что под маской младенческих колик могут скрываться серьезные патологические состояния (гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, мета-

болические нарушения, инфекционные процессы и др.), что требует проведения дифференциальной диагностики. Коррекция симптомов младенческих колик, прежде всего, основана на психологической поддержке семьи. Для детей, находящихся на грудном вскармливании, обязательна поддержка грудного вскармливания, также оправдано применение пробиотиков с доказанными антиколиковыми свойствами (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938). Рекомендации по коррекции диеты мамы проводятся при подозрении на пищевую непереносимость у ребенка. При невозможности грудного вскармливания у детей первых 3 месяцев жизни с младенческими коликами предпочтения отдаются частично гидролизованному сывороточным смесям со сниженным содержанием лактозы и обогащенным пребиотиками. Необходимы дополнительные, хорошо организованные исследования, сравнивающие различные терапевтические стратегии лечения колик для выработки оптимальных подходов к терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами. Рекомендации общества детских гастроэнтерологов. Вопросы детской диетологии. 2014; 12(4): 49–65.
- Wolke D., Bilgin A., Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr.* 2017; 185: 55–61. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.020.
- Heine R.G. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 220–5. DOI: 10.1097/01.all.0000225164.06016.5d.
- Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B. et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics.* 1954; 14: 421–35. PMID: 13214956.
- Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016; S0016-5085(16)00182-7–1455. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- Morris S., James-Roberts I.S., Sleep J., Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing infant crying and sleep problems. *Arch Dis Child.* 2001; 84(1): 15–9. PMID: PMC1718606 DOI: 10.1136/adc.84.1.15.
- Halpern R., Coelho R. Excessive crying in infants. *J Pediatr.* 2016; 92: S40–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.01.004 11.
- Steutel N.F., Zeevenhooven J., Scarpato E. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in european infants and toddlers. *J Pediatr.* 2020; 221: 107–14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.02.076.
- Гурова М.М. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет.* 2019; (17): 147–55. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-147-155.
- Steutel N.F., Benninga M.A., Langendam M.W. et al. Developing a core outcome set for infant colic for primary, secondary and tertiary care settings: a prospective study. *BMJ Open.* 2017; 7: e015418. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015418.
- Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile colic: recognition and treatment. *Am Fam Physician.* 2015; 92: 577–82.
- Kurth E., Spichiger E., Cignacco E. et al. Predictors of crying problems in the early postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010; 39: 250–62. PMID: 20576068. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2010.01141.x.
- Howard C.R., Lanphear N., Lanphear B.P. et al. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med.* 2006; 1: 146–55. DOI: 10.1089/bfm.2006.1.146.
- Overpeck M.D., Brenner R.A., Trumble A.C. et al. Risk factors for infant homicide in the United States. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1211–6. DOI: 10.1056/NEJM199810223391706.
- Indrio F., Dargenio V.N., Francavilla R. et al. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients.* 2023; 15(3): 615. DOI: 10.3390/nu15030615.
- Partty A., Kalliomaki M., Salminen S. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr.* 2013; 167: 977–8.
- Savino F., Castagno E., Bretto R. et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *ActaPaediatr Suppl.* 2005; 94: 129–32.
- Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E. et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013; 309: 1607–12.
- Barr R. The normal crying curve: what do we really know? *Dev. Med. Child Neurol.* 1990; 32(4): 356–62.
- Trevarthen C., Aitken K.J. *Regression Periods in Human Infancy*; ed. M. Heimann. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2003: 107–84.
- Пучкова А.А., Дегтярева А.В., Жданова С.И., Голубцова Ю.М. Младенческие колики: современный взгляд на патогенетические механизмы и лечебные мероприятия (обзор). *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2021; 9(1): 50–9. DOI: 10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59.
- Новикова В.П., Богданова Н.М., Магамедова Д.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. К вопросу о патогенезе младенческих колик/ В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей.

- Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2023. 31–33.
23. İnce T., Akman H., Çimrin D., Aydın A. The role of melatonin and cortisol circadian rhythms in the pathogenesis of infantile colic. *World J Pediatr.* 2018; 14(4): 392–8. DOI: 10.1007/s12519-018-0130-1.
 24. Camilleri M., Park S.-Y., Scarpato E., Staiano A. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29(2). Article ID 12943.
 25. Анастасевич Л.А. Кишечные колики у детей раннего возраста: причины, диагностика, лечение. *РМЖ.* 2008; 3: 154–7.
 26. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Младенческие кишечные колики: проблема и пути решения. *Педиатрия.* 2012; 91(4): 98–105.
 27. Biagioli E., Tarasco V., Lingua C. et al. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9(9). CD009999.
 28. Katzer D., Pauli L., Mueller A. et al. Melatonin concentrations and antioxidative capacity of human breast milk according to gestational age and the time of day. *J. Hum. Lact.* 2016; 32(4): 105–10.
 29. Kurtoglu S., Uzüm K., Hallac I.K., Coskum A. 5-Hydroxy-3-indole acetic acid levels in infantile colic: is serotonergic tonus responsible for this problem? *Acta Paediatr.* 1997; 86(7): 764–5.
 30. Anderson G., Vaillancourt C., Maes M., Reiter R.J. Breastfeeding and the gut-brain axis: is there a role for melatonin? *Biomol. Concepts.* 2017; 8(3-4): 185–95.
 31. Богданова Н.М., Белова Е.М. Роль нейропептидов в генезе кишечных коликов. *Фарматека.* 2019; 26(2): 89–92.
 32. Savino F., Grassino E.C., Guidi C. et al. Ghrelin and motilin concentration in colicky infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95(6): 738–41.
 33. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013; 131(2): 550–8.
 34. Pärty A., Kalliomäki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One.* 2012; 7(3). Article ID 32495.
 35. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Ось кишечник–мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(4): 33–50.
 36. Pärty A., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Infantile colic is associated with low-grade systemic inflammation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64(5): 691–5.
 37. Новикова В.П., Магамедова Д.М., Блинов А.Е. и др. Моно- или мультипробиотики? Сравнительное клиническое исследование разных терапевтических стратегий при младенческих коликах. *Медицинский совет.* 2023; (17): 23–32. DOI: 10.21518/ms2023-313.
 38. Savino F., Cresi F., Pautasso S. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 825–9.
 39. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr. Int J Paediatr.* 2009; 98(10): 1582–8. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x.
 40. Mentula S., Tuure T., Koskenala R. et al. Microbial composition and fecal fermentation end products from colicky infants — a probiotic supplementation pilot. *Microb Ecol Health Dis.* 2008; 20(1): 37–47.
 41. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013; 131: e550–8. DOI: 10.1542/peds.2012-1449.
 42. Rhoads J.M., Collins J., Fatheree N.Y. et al. Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis. *J. Pediatr.* 2018; 203: 55–61.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.07.042.
 43. Loughman A. et al. Infant microbiota in colic: Predictive associations with problem crying and subsequent child behavior. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2021; 12: 260–70. DOI: 10.1017/S2040174420000227.
 44. Kozhakhmetov S., Meirmanova Z., Mukhanbetzhanov N. et al. Compositional and functional variability of the gut microbiome in children with infantile colic. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 9530. DOI: 10.1038/s41598-023-36641-z.
 45. Savino F., Montanari P., Galliano I. et al. Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103) for the Management of Infantile Colic: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020; 12(6): 1693. DOI: 10.3390/nu12061693.
 46. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol.* 2011; 30(11): 157.
 47. Corvaglia L., Tonti G., Martini S. et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B Streptococcus on gut microbiota in the first month of life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(2): 304–8.
 48. Lucassen P.L., Assendelft W.J., van Eijk J.T. et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84(5): 398–403.
 49. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009; 155(6): 823–8.e1.
 50. Hofmann A.F. *Enterohepatic Circulation of Bile Acids.* Comprehensive Physiology. USA: John Wiley and Sons. 2011: 567–96.

51. Sarasu J.M., Narang M., Shah D. Infantile Colic: An Update. *Indian Pediatr.* 2018; 55(11): 979–87. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29941700.
52. Титова О.Н., Таран Н.Н. Кишечные колики у детей первых месяцев жизни: комплексное решение проблемы. *Педиатрия. Прил. к журн. МConsilium Medicum.* 2018; 1: 90–3. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.90-93.
53. Савино Ф., Захарова И.Н., Боровик Т.Э. и др. Новые данные о лечении кишечных коликов у младенцев. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2015; 14(5): 553–6.
54. Zeskind P.S., Barr R.G. Acoustic characteristics of naturally occurring cries of infants with "colic". *Child Dev.* 1997; 68: 394–403.
55. Merkel S.I., Voepel-Lewis T., Shayevitz J.R., Malviya S. The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs.* 1997; 23: 293–7.
56. UK NICE. Clinical Knowledge Summary Infant Colic 2017 and Postnatal care: routine postnatal care of women and their babies (NICE Guideline, 2015). Available at: <https://www.nice.org.uk>.
57. Ireland: Irish College of General Practitioners. Available at: <https://www.icgp.ie>.
58. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., ред. *Детская гастроэнтерология. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
59. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(5): 100–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
60. Cohen Engler A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171(4): 729–32.
61. Dumbell R., Matveeva O., Oster H. Circadian clocks, stress, and immunity. *Front. Endocrinol. Lausanne.* 2016; 2(7): 37.
62. van Tilburg M.A.L., Hyman P.E., Walker L. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015; 166(3): 684–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.11.039.
63. Hill D.J., Roy N., Heine R.G. et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005; 116(5): 709–15.
64. Gordon M., Biagioli E., Sorrenti M. et al. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 10(10). CD011029.
65. Harb T., Matsuyama M., David M., Hill R.J. Infant colic—what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(5): 668–86.
66. Hizli S., Can D., Kiliç I. et al. Diagnosis and Treatment Approaches in Infantile Colic (IC): Results of a Survey Among Paediatricians in Turkey. *Front Pediatr.* 2021; 9: 779997. DOI: 10.3389/fped.2021.779997.
67. Lacovou M., Ralston R.A., Muir J. et al. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern. Child Health J.* 2012; 16(6): 1319–31.
68. Hofmann A.F. *Enterohepatic Circulation of Bile Acids.* *Comprehensive Physiology.* USA: John Wiley and Sons. 2011: 567–96.
69. Новикова В.П., Магамедова Д.М. Пробиотические свойства штаммов *Lactobacillus reuteri* (L. reuteri). *Children's medicine of the North-West.* 2023; 11(3): 36–5. DOI 10.56871/CmN-W.2023.75.34.002.
70. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C. et al. Effect of Formula Containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(6): 681–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001198.
71. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Oral supplementation with probiotic L. reuteri NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(7): 2944–51. DOI: 10.1210/jc.2012-4262.
72. Savino F., Galliano I., Savino A. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 Probiotics May Increase CC-Chemokine Receptor 7 Expression in Infants Treated With for Colic. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 292. DOI: 10.3389/fped.2019.00292.
73. Hojsak I. Probiotics in functional gastrointestinal disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1125, 121–37. DOI: 10.1007/5584_2018_321.
74. Pourmirzaiee M.A., Famouri F., Moazeni W. et al. The efficacy of the prenatal administration of *Lactobacillus reuteri* LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179: 1619–26. DOI: 10.1007/s00431-020-03641-4.
75. Sheldon J.M., Alonso N. The Therapeutic Benefits of Single and Multi-Strain Probiotics on Mean Daily Crying Time and Key Inflammatory Markers in Infantile Colic. *Cureus.* 2022; 14(8): e28363. DOI: 10.7759/cureus.28363.
76. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007; 119: e124–30. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
77. Szajewska H., Dryl R. Probiotics for the Management of Infantile Colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(Suppl 1): S22–4. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001220.
78. Chau K., Lau E., Greenberg S. et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr.* 2015; 166(1): 74–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020.
79. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015; 107(6): 1547–53. DOI: 10.1007/s10482-015-0448-9.
 80. Tatari M., Yazdani Charati J., Karami H., Rouhanizadeh H. Effect of Probiotics on Infantile Colic Using the Quadratic Inference Functions. *Iranian Journal of Neonatology.* 2017; 8(3). DOI: 10.22038/ijn.2017.19901.1225.
 81. Dryl R., Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2018; 14(5): 1137–43. DOI: 10.5114/aoms.2017.66055.
 82. Sung V., Hiscock H., Tang M.L. et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014; 348: g2107.
 83. Fatheree N.Y., Liu Y., Taylor C.M. et al. *Lactobacillus reuteri* for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Pediatr.* 2017; 191: 170–8.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.036.
 84. Xinias I., Analitis A., Mavroudi A. et al. Innovative Dietary Intervention Answers to Baby Colic. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017; 20(2): 100–6. DOI: 10.5223/pghn.2017.20.2.100.
 85. Nocerino R., De Filippis F., Cecere G. et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12[®] in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(1): 110–20. DOI: 10.1111/apt.15561.
 86. Chen K., Zhang G., Xie H. et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12[®] on infant colic – a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2021; 12(6): 531–40. DOI: 10.3920/BM2020.0233.
 87. Suanes-Cabello A. Efficacy of *Bifidobacterium breve* CECT7263 for infantile colic treatment: an open-label, parallel, randomised, controlled trial. *Beneficial Microbes.* 2020: 1–14. DOI: 10.3920/bm2020.0105.
 88. Kwoji I.D., Aiyegoro O.A., Okpeku M., Adeleke M.A. Multi-Strain Probiotics: Synergy among Isolates Enhances Biological Activities. *Biology (Basel).* 2021; 10(4): 322. DOI: 10.3390/biology10040322.
 89. Gerasimov S., Gantzel J., Dementieva N. et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1975. DOI: 10.3390/nu10121975.
 90. Baldassarre M.E., Di Mauro A., Tafuri S. et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. *Nutrients.* 2018; 10(2): 195. DOI: 10.3390/nu10020195.
 91. Astó E., Huedo P., Altadill T. et al. Probiotic Properties of *Bifidobacterium longum* KABP042 and *Pediococcus pentosaceus* KABP041 Show Potential to Counteract Functional Gastrointestinal Disorders in an Observational Pilot Trial in Infants. *Front Microbiol.* 2022; 12: 741391. DOI: 10.3389/fmicb.2021.741391.
 92. Biagioli E., Tarasco V., Lingua C. et al. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9(9). CD009999.
 93. Ellwood J., Draper-Rodi J., Carnes D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open.* 2020; 10(2). Article ID 035405.
 94. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3): 244–52. DOI: 10.1111/apa.13270.

REFERENCES

1. Havkin A.I., Fajzullina R.A., Bel'mer S.V. et al. Diagnostika i taktika vedeniya detey s funktsional'nymi zaporami. [Diagnostics and management of children with functional constipation]. *Rekomendatsii obshchestva detskikh gastroenterologov. Voprosy detskoi dietologii.* 2014; 12(4): 49–65. (in Russian).
2. Wolke D., Bilgin A., Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr.* 2017; 185: 55–61. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.020.
3. Heine R.G. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 220–5. DOI: 10.1097/01.all.0000225164.06016.5d.
4. Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B. et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics.* 1954; 14: 421–35. PMID: 13214956.
5. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016; S0016-5085(16)00182-7–1455. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
6. Morris S., James-Roberts I.S., Sleep J., Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing infant crying and sleep problems. *Arch Dis Child.* 2001; 84(1): 15–9. PMID: PMC1718606 DOI: 10.1136/adc.84.1.15.
7. Halpern R., Coelho R. Excessive crying in infants. *J Pediatr.* 2016; 92: S40–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.01.004 11.

8. Steutel N.F., Zeevenhooven J., Scarpato E. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in European infants and toddlers. *J Pediatr.* 2020; 221: 107–14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.02.076.
9. Gurova M.M. Mladencheskaya kolika s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny: rasprostranennost', printsipy differentsial'noy diagnostiki, algoritm vybora diyetoterapii. [Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm]. *Meditsinskiy Sovet.* 2019; (17): 147–55. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-147-155. (in Russian).
10. Steutel N.F., Benninga M.A., Langendam M.W. et al. Developing a core outcome set for infant colic for primary, secondary and tertiary care settings: a prospective study. *BMJ Open.* 2017; 7: e015418. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015418.
11. Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile colic: recognition and treatment. *Am Fam Physician.* 2015; 92: 577–82.
12. Kurth E., Spichiger E., Cignacco E. et al. Predictors of crying problems in the early postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010; 39: 250–62. PMID: 20576068. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2010.01141.x.
13. Howard C.R., Lanphear N., Lanphear B.P. et al. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med.* 2006; 1: 146–55. DOI: 10.1089/bfm.2006.1.146.
14. Overpeck M.D., Brenner R.A., Trumble A.C. et al. Risk factors for infant homicide in the United States. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1211–6. DOI: 10.1056/NEJM199810223391706.
15. Indrio F., Dargenio V.N., Francavilla R. et al. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients.* 2023; 15(3): 615. DOI: 10.3390/nu15030615.
16. Partty A., Kalliomaki M., Salminen S. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr.* 2013; 167: 977–8.
17. Savino F., Castagno E., Bretto R. et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94: 129–32.
18. Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E. et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013; 309: 1607–12.
19. Barr R. The normal crying curve: what do we really know? *Dev. Med. Child Neurol.* 1990; 32(4): 356–62.
20. Trevarthen C., Aitken K.J. *Regression Periods in Human Infancy*; ed. M. Heimann. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2003: 107–84.
21. Puchkova A.A., Degtyareva A.V., Zhdanova S.I., Golubtsova Yu.M. Mladencheskiye koliki: sovremennyy vzglyad na patogeneticheskiye mekhanizmy i lechebnyye meropriyatiya (obzor). [Infant colic: a new look at pathogenetic mechanisms and therapeutic measures (literature review)]. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2021; 9(1): 50–9. DOI: 10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59. (In Russian).
22. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Magamedova D.M., Lapin S.V., Kuznecova D.A. K voprosu o patogeneze mladencheskih kolik/ V sbornike: Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. *Materialy YUbilejnogo XXX Kongressa detskih gastroenterologov Rossii i stran SNG.* 2023. 31-33. (in Russian).
23. İnce T., Akman H., Çimrin D., Aydın A. The role of melatonin and cortisol circadian rhythms in the pathogenesis of infantile colic. *World J Pediatr.* 2018; 14(4): 392–8. DOI: 10.1007/s12519-018-0130-1.
24. Camilleri M., Park S.-Y., Scarpato E., Staiano A. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29(2). Article ID 12943.
25. Anastasevich L.A. Kishechnyye koliki u detey rannego vozrasta: prichiny, diagnostika, lecheniye. [Intestinal colic in young children: causes, diagnosis, treatment]. *RMJ.* 2008; 3: 154–7. (in Russian).
26. Privorotsky V.F., Luppova N.E. Mladencheskiye kishechnyye koliki: problema i puti resheniya. [Infant intestinal colic: the problem and solutions]. *Pediatrics.* 2012; 91(4): 98–105. (in Russian).
27. Biagioli E., Tarasco V., Lingua C. et al. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9(9). CD009999.
28. Katzer D., Pauli L., Mueller A. et al. Melatonin concentrations and antioxidative capacity of human breast milk according to gestational age and the time of day. *J. Hum. Lact.* 2016; 32(4): 105–10.
29. Kurtoglu S., Uzüm K., Hallac I.K., Coskum A. 5-Hydroxy-3-indole acetic acid levels in infantile colic: is serotonergic tonus responsible for this problem? *Acta Paediatr.* 1997; 86(7): 764–5.
30. Anderson G., Vaillancourt C., Maes M., Reiter R.J. Breastfeeding and the gut-brain axis: is there a role for melatonin? *Biomol. Concepts.* 2017; 8(3-4): 185–95.
31. Bogdanova N.M., Belova E.M. The role of neuropeptides in the genesis of intestinal colic. [Rol' neuropeptidov v geneze kishechnykh kolik Farmateka]. *Pharmateca.* 2019; 26(2): 89–92. (in Russian).
32. Savino F., Grassino E.C., Guidi C. et al. Ghrelin and motilin concentration in colicky infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95(6): 738–41.
33. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013; 131(2): 550–8.

34. Pärtty A., Kalliomäki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One*. 2012; 7(3). Article ID 32495.
35. Shapovalova N.S., Novikova V.P. Os' kishhechnik-mozg i yeye rol' v razvitii funktsional'nykh gastrointestinal'nykh rasstroystv. [The gut-brain axis and its role in the development of functional gastrointestinal disorders]. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9(4): 33–50. (in Russian).
36. Pärtty A., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Infantile colic is associated with low-grade systemic inflammation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64(5): 691–5.
37. Novikova V.P., Magomedova D.M., Blinov A.E. i dr. Mono- ili mul'tiprotiotiki? Sravnitel'noye klinicheskoye issledovaniye raznykh terapevticheskikh strategiy pri mladencheskikh kolikakh. [Mono- or multiprotiotics? A comparative clinical study of different therapeutic strategies for infant colic]. *Medical advice*. 2023; 17 (17): 23-32. DOI: 10.21518/ms2023-313. (in Russian).
38. Savino F., Cresi F., Pautasso S. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 825–9.
39. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr. Int J Paediatr.* 2009; 98(10): 1582–8. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x.
40. Mentula S., Tuure T., Koskenala R. et al. Microbial composition and fecal fermentation end products from colicky infants - a probiotic supplementation pilot. *Microb Ecol Health Dis.* 2008; 20(1): 37–47.
41. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013; 131: e550–8. DOI: 10.1542/peds.2012-1449.
42. Rhoads J.M., Collins J., Fatheree N.Y. et al. Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis. *J Pediatr.* 2018; 203: 55–61.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.07.042.
43. Loughman A. et al. Infant microbiota in colic: Predictive associations with problem crying and subsequent child behavior. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2021; 12: 260–70. DOI: 10.1017/S2040174420000227.
44. Kozhakhmetov S., Meirmanova Z., Mukhanbetzhanov N. et al. Compositional and functional variability of the gut microbiome in children with infantile colic. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 9530. DOI: 10.1038/s41598-023-36641-z.
45. Savino F., Montanari P., Galliano I. et al. Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103) for the Management of Infantile Colic: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1693. DOI: 10.3390/nu12061693.
46. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol.* 2011; 30(11): 157.
47. Corvaglia L., Tonti G., Martini S. et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B Streptococcus on gut microbiota in the first month of life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(2): 304–8.
48. Lucassen P.L., Assendelft W.J., van Eijk J.T. et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84(5): 398–403.
49. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009; 155(6): 823–8.e1.
50. Hofmann A.F. Enterohepatic Circulation of Bile Acids. *Comprehensive Physiology*. USA: John Wiley and Sons. 2011: 567–96.
51. Sarasu J.M., Narang M., Shah D. Infantile Colic: An Update. *Indian Pediatr.* 2018; 55(11): 979–87. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29941700.
52. Titova O.N., Taran N.N. Kishhechnyye koliki u detey pervykh mesyatsev zhizni: kompleksnoye resheniye problemy. [Intestinal colic in children of the first months of life: a comprehensive solution to the problem]. *Pediatrics. Adj. to the journal. Consilium Medicum*. 2018; 1: 90–3. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.90-93. (in Russian).
53. Savino F., Zakharova I.N., Borovik T.E. i dr. Novyye dannyye o lechenii kishhechnykh kolik u mladentsev. [New data on the treatment of intestinal colic in infants]. *Let's lie. pediatrics*. 2015; 14(5): 553–6. (in Russian).
54. Zeskind P.S., Barr R.G. Acoustic characteristics of naturally occurring cries of infants with "colic". *Child Dev*. 1997; 68: 394–403.
55. Merkel S.I., Voepel-Lewis T., Shayevitz J.R., Malviya S. The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*. 1997; 23: 293–7.
56. UK NICE. Clinical Knowledge Summary Infant Colic 2017 and Postnatal care: routine postnatal care of women and their babies (NICE Guideline, 2015). Available at: <https://www.nice.org.uk>.
57. Ireland: Irish College of General Practitioners. Available at: <https://www.icgp.ie>.
58. Bel'mer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I., red. Detskaya gastroenterologiya. [Pediatric gastroenterology]. *Natsional'noye rukovodstvo*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022: 864.
59. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. i dr. Funktsional'nyye rasstroystva organov pishchevareniya u detey. Rekomendatsii Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov. Chast' 2. [Functional digestive

- disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2]. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020; 65(5): 100–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111. (In Russian).
60. Cohen Engler A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171(4): 729–32.
 61. Dumbell R., Matveeva O., Oster H. Circadian clocks, stress, and immunity. *Front. Endocrinol. Lausanne.* 2016; 2(7): 37.
 62. van Tilburg M.A.L., Hyman P.E., Walker L. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015; 166(3): 684–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.11.039.
 63. Hill D.J., Roy N., Heine R.G. et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005; 116(5): 709–15.
 64. Gordon M., Biagioli E., Sorrenti M. et al. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 10(10). CD011029.
 65. Harb T., Matsuyama M., David M., Hill R.J. Infant colic—what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(5): 668–86.
 66. Hizli S., Can D., Kiliç I. et al. Diagnosis and Treatment Approaches in Infantile Colic (IC): Results of a Survey Among Paediatricians in Turkey. *Front Pediatr.* 2021; 9: 779997. DOI: 10.3389/fped.2021.779997.
 67. Lacovou M., Ralston R.A., Muir J. et al. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern. Child Health J.* 2012; 16(6): 1319–31.
 68. Hofmann A.F. *Enterohepatic Circulation of Bile Acids.* Comprehensive Physiology. USA: John Wiley and Sons. 2011: 567–96.
 69. Novikova V.P., Magomedova D.M. Probioticheskiye svoystva shtammov lactobacillus reuteri (L. Reuteri). [Probiotic properties of lactobacillus reuteri (L. Reuteri) strains]. *Children's Medicine of the North-West.* 2023; 11(3): 36–5. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.75.34.002. (in Russian).
 70. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C. et al. Effect of Formula Containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(6): 681–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001198.
 71. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Oral supplementation with probiotic L. reuteri NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(7): 2944–51. DOI: 10.1210/jc.2012-4262.
 72. Savino F., Galliano I., Savino A. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 Probiotics May Increase CC-Chemokine Receptor 7 Expression in Infants Treated With for Colic. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 292. DOI: 10.3389/fped.2019.00292.
 73. Hojsak I. Probiotics in functional gastrointestinal disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1125, 121–37. DOI: 10.1007/5584_2018_321.
 74. Pourmirzaiee M.A., Famouri F., Moazeni W. et al. The efficacy of the prenatal administration of Lactobacillus reuteri LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179: 1619–26. DOI: 10.1007/s00431-020-03641-4.
 75. Sheldon J.M., Alonso N. The Therapeutic Benefits of Single and Multi-Strain Probiotics on Mean Daily Crying Time and Key Inflammatory Markers in Infantile Colic. *Cureus.* 2022; 14(8): e28363. DOI: 10.7759/cureus.28363.
 76. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007; 119: e124–30. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
 77. Szajewska H., Dryl R. Probiotics for the Management of Infantile Colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(Suppl 1): S22–4. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001220.
 78. Chau K., Lau E., Greenberg S. et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Pediatr.* 2015; 166(1): 74–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020.
 79. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015; 107(6): 1547–53. DOI: 10.1007/s10482-015-0448-9.
 80. Tatari M., Yazdani Charati J., Karami H., Rouhanizadeh H. Effect of Probiotics on Infantile Colic Using the Quadratic Inference Functions. *Iranian Journal of Neonatology.* 2017; 8(3). DOI: 10.22038/ijn.2017.19901.1225.
 81. Dryl R., Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2018; 14(5): 1137–43. DOI: 10.5114/aoms.2017.66055.
 82. Sung V., Hiscock H., Tang M.L. et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014; 348: g2107.
 83. Fatheree N.Y., Liu Y., Taylor C.M. et al. Lactobacillus reuteri for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Pediatr.* 2017; 191: 170–8.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.036.

84. Xinias I., Analitis A., Mavroudi A. et al. Innovative Dietary Intervention Answers to Baby Colic. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017; 20(2): 100–6. DOI: 10.5223/pghn.2017.20.2.100.
85. Nocerino R., De Filippis F., Cecere G. et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(1): 110–20. DOI: 10.1111/apt.15561.
86. Chen K., Zhang G., Xie H. et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12® on infant colic — a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2021; 12(6): 531–40. DOI: 10.3920/BM2020.0233.
87. Suanes-Cabello A. Efficacy of *Bifidobacterium breve* CECT7263 for infantile colic treatment: an open-label, parallel, randomised, controlled trial. *Beneficial Microbes.* 2020: 1–14. DOI: 10.3920/bm2020.0105.
88. Kwoji I.D., Aiyegoro O.A., Okpeku M., Adeleke M.A. Multi-Strain Probiotics: Synergy among Isolates Enhances Biological Activities. *Biology (Basel).* 2021; 10(4): 322. DOI: 10.3390/biology10040322.
89. Gerasimov S., Gantzel J., Dementieva N. et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1975. DOI: 10.3390/nu10121975.
90. Baldassarre M.E., Di Mauro A., Tafuri S. et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. *Nutrients.* 2018; 10(2): 195. DOI: 10.3390/nu10020195.
91. Astó E., Huedo P., Altadill T. et al. Probiotic Properties of *Bifidobacterium longum* KABP042 and *Pediococcus pentosaceus* KABP041 Show Potential to Counteract Functional Gastrointestinal Disorders in an Observational Pilot Trial in Infants. *Front Microbiol.* 2022; 12: 741391. DOI: 10.3389/fmicb.2021.741391.
92. Biagioli E., Tarasco V., Lingua C. et al. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9(9). CD009999.
93. Ellwood J., Draper-Rodi J., Carnes D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open.* 2020; 10(2). Article ID 035405.
94. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3): 244–52. DOI: 10.1111/apa.13270.

УДК 613.953.1+613.221+641.562+616-056.52+612.014.4+575.1/.2+57.05
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.42.97.004

ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА И КАЛОРИЙНОСТИ ГРУДНОГО МОЛОКА У МАТЕРЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ

© Евдокия Анатольевна Боголюбова¹, Ирина Александровна Леонова^{1, 2},
Наталья Эдуардовна Прокопьева³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Ирина Александровна Леонова — к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета НМИЦ им. В.А. Алмазова.
E-mail: leonova_ia@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-5530-9772 SPIN: 6005-3387

Для цитирования: Боголюбова Е.А., Леонова И.А., Прокопьева Н.Э. Особенности компонентного состава и калорийности грудного молока у матерей, страдающих ожирением // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 49–58.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.97.004>

Поступила: 01.12.2023

Одобрена: 28.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. В статье приведен обзор научных источников за период с 2013 по 2023 год, подтверждающий изменения состава грудного молока у женщин, страдающих ожирением. Доказано, что в грудном молоке женщин, страдающих ожирением, изменено содержание липидов и соотношение их фракций, имеются особенности состава углеводных компонентов (лактозы и олигосахаридов грудного молока) в сравнении с грудным молоком женщин, с нормальным весом. Имеются также данные об измененном профиле гормонов инсулина, грелина, лептина и адипонектина, а также микроРНК и иммунологических факторов в молоке матерей, страдающих ожирением.

Ключевые слова: грудное молоко; ожирение; ИМТ; состав грудного молока; грудное вскармливание; эпигенетика; калорийность грудного молока; избыточный вес; компоненты грудного молока.

FEATURES OF THE COMPONENT COMPOSITION AND CALORIE CONTENT OF BREAST MILK IN OBESE MOTHERS

© Evdokiia A. Bogolyubova¹, Irina A. Leonova^{1, 2}, Natalia E. Prokopenva³

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² V.A. Almazov National Medical Research Center. Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Irina A. Leonova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with a course of neonatology at PSPbSMU them. I.P. Pavlova, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Faculty of Medicine of the National Medical Research Center named after. V.A. Almazov. E-mail: leonova_ia@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-5530-9772 SPIN: 6005-3387

For citation: Bogolyubova EA, Leonova IA, Prokopenva NE. Features of the component composition and calorie content of breast milk in obese mothers. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):49-58. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.97.004>

Received: 01.12.2023

Revised: 28.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The article reviews the literature from 2013 to 2023, confirming changes in the composition of breast milk in obese women. It has been proven that in the breast milk of obese women, the content of lipids and the ratio of their fractions are changed, there are features in the composition of carbohydrate components (lactose and oligosaccharides of breast milk) in comparison with the breast milk of women with normal weight. There is also evidence of altered profiles of the hormones insulin, ghrelin, leptin and adiponectin, as well as microRNAs and immunological factors in the milk of obese mothers.

Key words: breast milk; obesity; BMI; composition of breast milk; breastfeeding; epigenetics; calorie content of breast milk; overweight; components of breast milk.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко (ГМ) является физиологичным источником питательных веществ для ребенка первого года жизни. Состав ГМ уникален, оптимально приспособлен для обеспечения практически всех потребностей активно растущего организма до 6 месяцев. Грудное вскармливание (ГВ) ассоциировано с более низким, чем при вскармливании молочными смесями, уровнем смертности. ООН и ЮНИСЕФ утверждают, что до 10 миллионов смертей детей в возрасте до пяти лет в мире ежегодно могут быть предотвращены благодаря исключительно грудному вскармливанию в течение первых шести месяцев жизни [1]. ГМ является источником комменсальных бактерий, которые предотвращают присоединение патогенной флоры и способствуют колонизации кишечника полезными микроорганизмами. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует исключительно ГВ в течение первых 6 месяцев и в качестве дополнительного вскармливания до 2 лет.

Функция ГМ не ограничена лишь энергообеспечением, имеются данные о его иммунном, защитном, эпигенетическом и метаболическом регуляторном действии. Научные данные показывают, что ГМ является незаменимым эволюционно выработанным фактором, обеспечивающим оптимальное развитие не только здорового, но и больного ребенка, так как состав ГМ способен динамически изменяться, адаптируясь под потребности ребенка в конкретной ситуации.

В настоящее время чрезвычайно актуальным для изучения является вопрос об эпигенетических эффектах ГМ, так как становится очевидным, что за счет них материнское питание и образ жизни могут оказывать прямое влияние на ребенка в течение всей жизни, происходит так называемое программирование его здоровья. Так, известно, что ГВ уменьшает риски развития многих неинфекционных патологий, в том числе ожирения [2], что представляется очень важным в свете неблагоприятной эпидемиологической ситуации по этому заболеванию.

В период с 1975 по 2016 год распространенность ожирения в мире увеличилась почти в три раза. В 2014 году число беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением равнялось 38,9 млн и 14,6 млн соответственно по всему миру [3]. Более того, распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков выросла с 4% в 1975 году до чуть более 18% в 2016 году [4]. По оценкам ВОЗ, более 1,9 млрд взрослых в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, и из них более 650 млн взрослых страдают ожирением. Если тенденция сохранится, то к 2030 году большинство взрослого населения планеты будет страдать либо избыточным весом, либо ожирением [5]. Доказано,

что ГВ, в отличие от вскармливания молочными смесями, предотвращает быстрый набор веса в неонатальном периоде и уменьшает предрасположенность к развитию ожирения во взрослом возрасте [6]. Тем не менее польза ГМ может варьировать в зависимости от его состава [7, 8], а патологические состояния у матери могут влиять на состав ГМ, однако на эту тему опубликовано не так много исследований. Имеются доказательства того, что ожирение у матери до беременности связано с трехкратным увеличением риска ожирения у ребенка [9]. Исследования на животных подтвердили, что употребление пищи с повышенным содержанием жиров матерью во время лактации влияет на формирование долгосрочного ожирения у потомства [10, 11]. Интересным является вопрос о влиянии ожирения у матери на калорийность и состав ГМ. Цель данной работы — проведение обзора имеющейся в настоящее время литературы по данной теме.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СОСТАВЕ ГРУДНОГО МОЛОКА

ГМ человека представляет собой сложную биологическую жидкость, содержащую большое количество компонентов, включая макроэлементы, гормоны, биологически активные молекулы, стволовые клетки и микробные сообщества; каждый из них потенциально отвечает за определенное специфическое и даже синергетическое влияние на здоровье ребенка, его рост и развитие органов и систем [12]. Основным углеводом в ГМ человека является лактоза. Кроме того, важными компонентами ГМ являются олигосахариды ГМ (ОГМ). Существуют три основные категории ОГМ: фукозилированные нейтральные ОГМ (35–50%), нефукозилированные нейтральные ОГМ (42–55%) и сиалилированные кислые ОГМ (12–14%). Липиды, которые находятся в молоке в виде эмульсии, являются основным источником энергии. Триацилглицериды составляют приблизительно 98% липидной фракции, 2% составляют фосфолипиды, моноацилглицериды, диацилглицериды и свободные жирные кислоты. В ГМ человека содержится более 400 различных белков, которые можно разделить на три основные группы: казеиновые, сывороточные и муциновые белки. Соотношение белков варьирует и постепенно изменяется с возрастом ребенка. Молоко также содержит небелковый азот, который составляет до 25% общего количества азота, присутствующего в молоке. Кроме того, человеческое ГМ содержит микроэлементы, в которых нуждается младенец, за исключением витаминов К и D [13].

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ МАТЕРИ НА КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА

Сводные данные о публикациях, отражающих особенности компонентного состава и калорийно-

сти грудного молока у матерей, страдающих ожирением представлены в таблице 1.

Особенности содержания макронутриентов.

Взаимосвязь ожирения у женщины и изменения состава и калорийности ГМ является предметом изучения многих исследователей. Что касается содержания макронутриентов в ГМ женщин с нормальным весом (НВ) и женщин с избыточным весом/ожирением (ИВ/ОЖ) в крупном метаанализе G.E. Leghi и соавт., где оценивался состав молозива, переходного и зрелого молока, не было выявлено различий в концентрации жиров в молозиве между ИВ/ОЖ и НВ. Однако в переходном молоке концентрация жира была ниже у ИВ/ОЖ по сравнению с НВ. В зрелом молоке концентрация жира была выше у ИВ/ОЖ по сравнению с НВ. Различий в концентрации белка в ГМ между ИВ/ОЖ и НВ не было обнаружено в молозиве, переходном и зрелом ГМ. Концентрация лактозы в молозиве была выше у ИВ/ОЖ по сравнению с НВ. Однако не было обнаружено различий в концентрации лактозы в образцах переходного и зрелого ГМ [14]. Результаты метаанализа A.I. Daniel и соавт. показали положительную связь между индексом массы тела (ИМТ) матери и содержанием жиров в ГМ. Не было обнаружено значимой связи между ИМТ матери и энергетической ценностью молока, а также содержанием в нем белка и лактозы [15]. Относительно липидного профиля ГМ результаты исследований указывают на увеличение содержания насыщенных жирных кислот (НЖК), снижение содержания мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а также на увеличение соотношения ω -6/ ω -3 ПНЖК в молоке матерей, страдающих ожирением [16]. По результатам систематического обзора в большинстве исследований, касающихся липидного состава ГМ у женщин с ожирением, результаты свидетельствуют о том, что у матерей с избыточной массой тела молоко имеет более высокую концентрацию ω -6 и более низкую концентрацию ω -3 ПНЖК по сравнению с молоком эутрофных женщин [17, 18]. В исследовании L. Ellsworth и соавт. не наблюдалось существенной зависимости соотношения ω -3 и ω -6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДПНЖК) в молоке от веса матери, но содержание в молоке пальмитиновой, дигомо-гамма-линоленовой и адреновой кислот было статистически значимо выше, а содержание олеиновой и конъюгированной линолевой кислот ниже в группе ИВ/ОЖ. В этом же исследовании не было выявлено существенной разницы в содержании макронутриентов между группами матерей [19]. Уровни PGE2 и LTE4 существенно не отличаются в НВ и ИВ/ОЖ [20]. В молозиве женщин с ИВ/ОЖ содержание глюкозы, sIgA и жиров, а также калорийность молозива были выше, чем у женщин с НВ.

Концентрации IgG и IgM и C3 и C4 компонентов компонента не отличались [21]. По результатам исследования J.L. Saben и соавт., ИМТ кормящих матерей был положительно связан с концентрацией лакто-N-неотетраозы, 3-фукозиллактозы, 3-сиалилактозы и 6-сиалилактозы и отрицательно связан с концентрацией дисиалилакто-N-тетраозы, дисиалилакто-N-гексаозы, фукодисиалилакто-N-гексаозы и общего количества кислых ОГМ [22].

Особенности содержания биологически активных соединений.

Данные о содержании гормонов в ГМ ИВ/ОЖ и НВ тела разнятся. По данным T.T. Guler и соавт., в ГМ ИВ/ОЖ до кормления уровень грелина был значительно выше, чем у НВ, в то время как в ГМ НВ после кормления уровень адипонектина был выше, чем у ИВ/ОЖ. В уровнях лептина и IGF-1 между двумя группами не наблюдалось существенных различий [23]. В другом исследовании концентрация лептина в переднем молоке коррелировала с ИМТ матери в 7 дней и в 3 месяца после родов. Инсулин ГМ положительно коррелировал с ИМТ матери в 3 месяца после родов. Грелин и резистин ГМ не коррелировали с ИМТ матери [24]. Исследование A. de Luca показало, что концентрация лептина в молоке ИВ/ОЖ была выше, чем у НВ, но концентрация макроэлементов не отличалась [25]. В исследовании D. Chan и соавт. имелась положительная корреляция содержания инсулина и лептина с ИМТ матери, не имелось никакой корреляции ИМТ и уровня адипонектина [26]. В последние годы растет интерес к биоактивным соединениям, входящим в состав ГМ, таким как микроРНК, стволовые клетки и антитела, особенно секреторные иммуноглобулины (sIgA и sIgG). МикроРНК — это малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов, принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции. ГМ — это одна из биологических жидкостей, наиболее богатых miРНК: в нем идентифицировано около 1400 видов miРНК. По результатам исследования K.V. Shah и соавт., в ГМ женщин с ИВ/ОЖ количество miR-148a и miR-30b было ниже на 30 и 42% соответственно, чем в группе НВ [27]. Интересными для дальнейшего изучения являются данные о различиях во фракциях лейкоцитов в молозиве: у ИВ/ОЖ была значительно снижена в молозиве фракция В-лимфоцитов, а CD16+ моноциты крови имели повышенную экспрессию CD16 по сравнению с контрольной группой [28]. В молозиве матерей с ИМТ >30 кг/м² концентрация лактоферрина значительно выше, чем у матерей с нормальным ИМТ [29]. Имеются данные об изменении содержания других факторов неспецифической защиты. Что касается содержания витамина D в ГМ, известно, что, находясь полностью на грудном вскармливании, ребенок первого года жизни получает до 20%

Таблица 1. Особенности компонентного состава и калорийности грудного молока у матерей, страдающих ожирением (сводные данные)

Table 1. Features of the component composition and calorie content of breast milk in obese mothers (summary data)

Автор, год / Author, year	Тип исследования / Type of study	Популяция / Sample characteristic	Исследуемые показатели / Nutritional content analyzed	Результаты / Results
Mäkelä et al., 2013 [34]	Кросс-секционное / Cross-sectional	100 женщин, 49 НВ, 51 ОЖ / 100 women 49 NW, 51 OB	Уровень и состав жирных кислот / Fatty acid levels and composition	В молоке женщин с ИВ/ОЖ содержалось значительно больше НЖК и меньше ω -3 ПНЖК по сравнению с молоком женщин с нормальной массой тела. Соотношение ПНЖК и НЖК было ниже, а соотношение ω -6/ ω -3 выше у ИВ/ОЖ / Overweight women had significantly more saturated fatty acids and lower omega 3 when compared to normal weight mothers. The proportion of unsaturated and saturated fatty acids was significantly lower, and the proportion of omega 6 to omega 3 was higher in overweight women
Fujimori et al., 2015 [21]	Когортное / A cohort study	68 женщин, 25 НВ, 24 ИВ, 19 ОЖ / 68 women 25 NW, 24 OW, 19 OB	Общий уровень липидов, глюкоза, белок / Total lipid levels, glucose levels, protein levels	В молозиве женщин с ИВ/ОЖ была повышена калорийность, содержание жиров и глюкозы. Содержание белков не отличалось / Calories, fat and glucose content were increased in the colostrum of overweight and obese women. Protein concentration was similar between groups
Daniel et al., 2021 [15]	Метаанализ / Meta-analysis	66 исследований, 4764 женщины / 66 studies 4764 women	Калорийность, содержание липидов, белков / Calories, lipid content, protein content	Имелась устойчивая положительная связь между ИМТ матери и содержанием жира в грудном молоке. Не было обнаружено ассоциаций между ИМТ матери и общим содержанием белка или энергии в грудном молоке / There was a consistent positive association between maternal BMI and breast milk fat content: No associations were found between maternal BMI and total protein or energy content of breast milk
Saben et al., 2020 [39]	Когортное / A cohort study	172 женщины / 172 women	Концентрация 115 известных и 240 ранее неизвестных метаболитов ГМ / Concentrations of 115 known and 240 previously unknown BM metabolites	Содержание 111 метаболитов было связано с ИМТ матери. Молоко матерей, страдающих ожирением, было обогащено моносахаридами и сахарными спиртами. Часть метаболитов, различающихся в зависимости от массы тела матери, были предикторами более высокой степени накопления жировой ткани у младенцев в течение первых шести месяцев жизни / The content of 111 metabolites was related to maternal BMI. The milk of obese mothers was enriched in monosaccharides and sugar alcohols. Some of the metabolites differing according to maternal weight were predictors of a higher degree of adipose tissue accumulation in infants during the first 6 months of life

Окончание табл. 1 / Ending of the table 1

Автор, год / Author, year	Тип исследо- вания / Type of study	Популяция / Sample characte- ristic	Исследуемые показатели / Nutritional content analyzed	Результаты / Results
Leghi G. E. et al., 2020 [14]	Метаанализ / Meta-analysis	9 исследо- ваний, 872 женщины / 9 studies 872 women	Концентрация липи- дов, белков, лактозы в молозиве, пере- ходном и зрелом ГМ / Concentration of lipids, proteins, and lactose in colostrum, transitional and mature BM	Не было выявлено различий в концентрации жиров в молозиве между ИВ/ОЖ и НВ. В переходном молоке концентрация жира была ниже у ИВ/ОЖ по сравнению с НВ. В зрелом молоке концентрация жира была выше у ИВ/ОЖ по сравнению с НВ. Различий в концентрации белка в ГМ между ИВ/ОЖ и НВ не было обнаружено в молозиве, переходном и зрелом ГМ. Концентрация лактозы в молозиве была выше у ИВ/ОЖ по сравнению с НВ. Не было обнаружено различий в концентрации лактозы в переходном и зрелом молоке / There were no differences in fat concentration in the colostrum between overweight/obese (OW/OB) and normal weight (NW) women. In transitional milk, fat concentration was lower in OW/OB compared to NW. In mature milk, the fat concentration was higher in OW/OB compared to NW. No differences in protein concentration in breast milk (BM) between OW/OB and NW were found in colostrum, transitional and mature BM. The concentration of lactose in the colostrum was higher in the OW/OB compared to the NW. No differences were found in lactose concentration in transitional and mature milk
Bardanzellu F. et al., 2021 [33]	Метаанализ / Meta-analysis	15 исследо- ваний / 15 studies	Производные нукле- отидов, 5-метилтио- аденозин, сахарные спирты, ацилкарни- тин и аминокислоты, полиамины, моно- и олигосахариды, ли- пиды / Nucleotide derivatives, 5- methylthioadenosine, sugar alcohols, acylcarnitine and amino acids, polyamines, mono- and oligosaccharides, lipids	В молоке матерей с ИВ/ОЖ по сравнению с молоком женщин с НВ уровень ПНЖК был значительно снижен, отмечено повышение уровня НЖК и/или снижение уровня МНЖК или изменение соотношения МНЖК/НЖК или ПНЖК/НЖК. Содержание метаболитов углеводного обмена было повышено по результатам большинства исследований. Обнаружено повышенное содержание шикимовой кислоты, лейцина, изолейцина, валина, глутамина, аспарагина, орнитина, тирозина, АМФ, аденина, мочевой кислоты, сахарных спиртов. Обнаружено снижение уровня кинуреновой кислоты, цАМФ, общего уровня полиаминов, спермидина, утресина / ω -3 PUFAs were significantly reduced in the milk of mothers with OW/OB compared to NW, there was an increase in SFAs and/or a decrease in MUFAs or a change in the ratio of MUFAs/SFAs or PUFAs/SFAs. The content of carbohydrate metabolites was elevated in most studies. Shikimic acid, leucine, isoleucine, valine, glutamine, asparagine, ornithine, tyrosine, AMP, adenine, uric acid, and sugar alcohols were elevated. A decrease in kynurenic acid, cAMP, total polyamines, spermidine, putrescine was found

рекомендованной нормы [30], нет четких данных о том, как изменяется содержание витамина D в ГМ женщин с ожирением, однако есть исследования, показывающие, что у женщин с ожирением сывороточная концентрация 25(OH)D ниже, чем у матерей с НВ. У младенцев, рожденных от матерей с ИВ/ОЖ, сывороточная концентрация 25(OH)D была достоверно ниже, чем у младенцев от матерей с НВ [31].

Особенности метаболома. Многие исследователи считают метаболомику наиболее перспективным методом для изучения отличий состава ГМ у женщин с различными патологиями, в том числе с ожирением. В настоящее время несколько экспертных групп занимаются данным направлением. Метаболом представляет собой полный набор низкомолекулярных метаболитов, таких как промежуточные продукты обмена веществ, гормоны и другие сигнальные молекулы и вторичные метаболиты. По результатам исследования E. Isganaitis и соавт., через месяц после родов имелись различия в содержании метаболитов в ГМ между группами с ИВ/ОЖ и НВ, 4 из 10 метаболитов были производными нуклеотидов, а 3 из 10 — олигосахаридами человеческого молока. Аденин молока положительно коррелировал как с материнским ИМТ, так и с накоплением жировой массы у младенцев. Анализ состава молока через 6 месяцев после родов выявил разницу в содержании 20 метаболитов. Как в 1, так и в 6 месяцев содержание в человеческом молоке 1,5-ангидроглюцитолола, который ранее не был описан в молоке, было положительно связано с ИМТ матери [32].

В одной из крупнейших работ по метаболомике ГМ F. Bardanzellu и соавт. [33] проведен метаанализ большого числа публикаций и рассмотрены особенности состава ГМ среди женщин, страдающих избыточной массой тела или ожирением. В целом значительное увеличение соотношения ω -6/ ω -3 наблюдалось в молозиве, переходном и зрелом молоке матерей с ИВ/ОЖ. Во всех включенных в анализ исследованиях, за исключением одного, уровень ω -3 ПНЖК был значительно снижен в группе матерей с ИВ/ОЖ. В некоторых исследованиях [34–37] также отмечено повышение уровня НЖК и/или снижение уровня МНЖК либо изменение соотношения МНЖК/НЖК или ПНЖК/НЖК. Содержание метаболитов углеводного обмена, таких как манноза, d-ксилоза (в форме ее основного производного ксилолактона), рибоза (ключевой компонент ДНК, РНК, ацетил-коэнзима А и АТФ), ликсоза, глюкоза-6-фосфат и 1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ) в ГМ женщин с ИВ/ОЖ было повышено по результатам большинства исследований.

Интересно также, что в ГМ женщин с ИВ/ОЖ была повышена шикимовая кислота. В исследовании *in vitro* [38] было обнаружено, что шикимовая кислота снижает накопление липидов в клетках

гепатоцеллюлярной карциномы и в адипоцитах, также этот метаболит продемонстрировал противовоспалительные и антиоксидантные свойства на животных моделях. При изучении состава аминокислот в ГМ было обнаружено, что уровни нескольких аминокислот (лейцин, изолейцин, валин, глутамин, аспарагин, орнитин, тирозин) отличаются в группах НВ и ИВ/ОЖ [32, 39]. В исследовании A. de Luca и соавт. получены данные о том, что зрелое молоко женщин с ожирением содержит на 20% больше аминокислот с разветвленной цепью и на 30% больше тирозина, чем молоко эутрофных женщин [40]. Примечательно, что повышенное количество аминокислот с разветвленной цепью может изменять секрецию инсулина и чувствительность к инсулину, что может приводить к ожирению у детей и подростков [41]. Через 6 месяцев после родов содержание кинуреновой кислоты снижено примерно на 30% в группе женщин с ИВ/ОЖ [32]. Данная кислота образуется в результате катаболизма триптофана, предполагается, что дисрегуляция триптофан-кинуренинового метаболического пути способствует развитию ожирения [42]. Среди пуриновых производных в ГМ женщин с ИВ/ОЖ на 1-м месяце лактации было обнаружено увеличение содержания аденозинмонофосфата и его катаболита аденина и снижение циклического аденозинмонофосфата [32]. Saben и соавт. обнаружили увеличение мочевой кислоты в ГМ женщин с ожирением на 6-м месяце лактации [39]. Повышенный обмен пуринов может способствовать набору веса в течение длительного времени после рождения, но в то же время улучшать толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину при ожирении, а также снижать сердечно-сосудистый риск [33]. Полиамины путресцин и спермидин (и общий уровень полиаминов) были снижены в ГМ женщин с ИВ/ОЖ, по результатам исследования Ali и соавт. [43]. Некоторые исследования на мышинных моделях ожирения [44, 45] показывают, что повышенный уровень полиаминов в белой жировой ткани, печени и скелетных мышцах увеличивает затраты энергии, обеспечивая устойчивость к ожирению. В жировой ткани они необходимы на ранних стадиях дифференцировки адипоцитов, поскольку модулируют уровни экспрессии транскрипционных факторов, участвующих в регуляции адипогенеза на уровне преадипоцитов [46]. Согласно этим исследованиям, снижение полиаминов в ГМ может оказать негативное влияние на увеличение массы тела в долгосрочной перспективе. В ГМ матерей с ИВ/ОЖ было повышено содержание сахарных спиртов эритрола, арабитола, рабитола, глицерина. Nootman и соавт. [47] рассматривают эритрол как один из потенциальных маркеров склонности к ожирению. Имеется одно исследование по типу «случай–контроль», в котором

указывается на связь между повышением арабитола у новорожденных и ожирением у матери [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измененный состав ГМ может быть одним из факторов, потенциально влияющих на ребенка, рожденного от матери с ожирением. Анализ представленных 48 публикаций, в которых прямо или косвенно изучались отличия состава грудного молока у женщин с нормальным весом и с избыточным весом/ожирением указывают на то, что имеются особенности в содержании макронутриентов, микронутриентов, метаболитов и биологически активных веществ в молоке женщин, страдающих ожирением. Эти данные являются основанием для дальнейших углубленных исследований, так как в настоящее время механизмы влияния указанных изменений на здоровье детей слабо изучены в единичных экспериментальных исследованиях. Требуется тщательный анализ особенностей метаболизма детей, рожденных от матерей с ожирением, для того чтобы установить причинно-следственные связи между изменениями в составе грудного молока и связанными с ними рисками или преимуществами. Одним из направлений дальнейших исследований может стать изучение влияния коррекции образа жизни и диеты матерей с ожирением на состав их грудного молока.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Safitri Y., Putri P. S., Maimunah R. The Influence of Health Education about the Benefits of Breast Milk

on Mother's Motivation in Exclusively Breast Feeding Infants. *Science Midwifery*. 2022; 10(5): 3819–23.

2. Verduci E., Gianni M.L., Di Benedetto A. Human milk feeding in preterm infants: what has been done and what is to be done. *Nutrients*. 2019; 12(1): 44.
3. Chen C., Xu X., Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PloS one*. 2018; 13(8): e0202183.
4. World Health Organization et al. Obesity and overweight. 2017.
5. Haththotuwa R.N., Wijeyaratne C.N., Senarath U. Worldwide epidemic of obesity. *Obesity and obstetrics*. Elsevier. 2020: 3–8.
6. Victora C.G. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The lancet*. 2016; 387(10017): 475–90.
7. Rudolph M.C. et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *International journal of obesity*. 2017; 41(4): 510–7.
8. Young B.E. et al. Bioactive components in human milk are differentially associated with rates of lean and fat mass deposition in infants of mothers with normal vs. elevated BMI. *Pediatric obesity*. 2018; 13(10): 598–606.
9. Heslehurst N. et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2019; 16(6): e1002817.
10. Desai M. et al. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014; 211(3): e1–237.
11. Vogt M.C. et al. Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell*. 2014; 156(3): 495–509.
12. Bardanzellu F. et al. The human breast milk metabolome in overweight and obese mothers. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 1533.
13. Boquien C.Y. Human milk: an ideal food for nutrition of preterm newborn. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 295.
14. Leghi G.E. et al. The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12(4): 934.
15. Daniel A.I. et al. Maternal BMI is positively associated with human milk fat: a systematic review and meta-regression analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021; 113(4): 1009–22.
16. Bardanzellu F. et al. The human breast milk metabolome in overweight and obese mothers. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 1533.
17. Amaral Y. et al. Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review. *International journal of food sciences and nutrition*. 2020; 71(2): 186–92.

18. Álvarez D. et al. Impact of maternal obesity on the metabolism and bioavailability of polyunsaturated fatty acids during pregnancy and breastfeeding. *Nutrients*. 2020; 1: 19.
19. Ellsworth L. et al. Impact of maternal overweight and obesity on milk composition and infant growth. *Maternal & child nutrition*. 2020; 16(3): e12979.
20. Garcia-Ravelo S. et al. Fatty acid composition and eicosanoid levels (LTE4 and PGE2) of human milk from normal weight and overweight mothers. *Breastfeeding Medicine*. 2018; 13(10): 702–10.
21. Fujimori M. et al. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015; 15: 1–8.
22. Saben J.L. et al. Human milk oligosaccharide concentrations and infant intakes are associated with maternal overweight and obesity and predict infant growth. *Nutrients*. 2021; 13(2): 446.
23. Guler T.T. et al. The association of pre-pregnancy BMI on leptin, ghrelin, adiponectin and insulin-like growth factor-1 in breast milk: a case–control study. *British Journal of Nutrition*. 2022; 127(11): 1675–81.
24. Andreas N.J. et al. Impact of maternal BMI and sampling strategy on the concentration of leptin, insulin, ghrelin and resistin in breast milk across a single feed: a longitudinal cohort study. *BMJ open*. 2016; 6(7): e010778.
25. De Luca A. et al. Higher leptin but not human milk macronutrient concentration distinguishes normal-weight from obese mothers at 1-month postpartum. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0168568.
26. Chan D. et al. Adiponectin, leptin and insulin in breast milk: associations with maternal characteristics and infant body composition in the first year of life. *International journal of obesity*. 2018; 42(1): 36–43.
27. Shah K.B. et al. Human milk exosomal microRNA: associations with maternal overweight/obesity and infant body composition at 1 month of life. *Nutrients*. 2021; 13(4): 1091.
28. Piñeiro-Salvador R. et al. A cross-sectional study evidences regulations of leukocytes in the colostrum of mothers with obesity. *BMC medicine*. 2022; 20(1): 1–15.
29. Смирнова Н.Н. и др. Состав грудного молока при ожирении матери: влияние на развитие ребенка. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(1): 167–76.
30. Hajhashemy Z. et al. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: a systematic review and dose–response meta analysis of epidemiologic studies. *Obesity Reviews*. 2021; 22(2): E13134.
31. við Streyrn S. et al. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 103(1): 107–14.
32. Isganaitis E. et al. Maternal obesity and the human milk metabolome: associations with infant body composition and postnatal weight gain. *The American journal of clinical nutrition*. 2019; 110(1): 111–20.
33. Bardanzellu F. et al. The clinical impact of maternal weight on offspring health: lights and shadows in breast milk metabolome. *Expert Review of Proteomics*. 2021; 18(7): 571–606.
34. Mäkelä J. et al. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *European journal of nutrition*. 2013; 52: 727–35.
35. de la Garza Puentes A. et al. The effect of maternal obesity on breast milk fatty acids and its association with infant growth and cognition — the PREOBE Follow-Up. *Nutrients*. 2019; 1(9): 2154.
36. Linderborg K.M. et al. Tandem mass spectrometric analysis of human milk triacylglycerols from normal weight and overweight mothers on different diets. *Food chemistry*. 2014; 146: 583–90.
37. Marín M. C. et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk in La Plata, Argentina: relationship with maternal nutritional status. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 2005; 73(5): 355–60.
38. Kim M.J. et al. Hypolipogenic effect of shikimic acid via inhibition of MID1IP1 and phosphorylation of AMPK/ACC. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(3): 582.
39. Saben J.L. et al. Maternal adiposity alters the human milk metabolome: associations between nonglucose monosaccharides and infant adiposity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 112(5): 1228–39.
40. De Luca A. et al. Higher concentrations of branched-chain amino acids in breast milk of obese mothers. *Nutrition*. 2016; 32(11-12): 1295–8.
41. McCormack S.E. et al. Circulating branched chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric obesity*. 2013; 8(1): 52–61.
42. Oxenkrug G. 3-hydroxykynurenic acid and type 2 diabetes: Implications for aging, obesity, depression, Parkinson's disease, and schizophrenia. *Tryptophan metabolism: implications for biological processes, health and disease*. 2015: 173–95.
43. Ali M.A. et al. Lower polyamine levels in breast milk of obese mothers compared to mothers with normal body weight. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2013; 26: 164–70.
44. Sadasivan S.K. et al. Exogenous administration of spermine improves glucose utilization and decreases bodyweight in mice. *European journal of pharmacology*. 2014; 729: 94–9.
45. Gao M. et al. Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018; 505(1): 93–8.

46. Ishii I. et al. Polyamine metabolism is involved in adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Amino Acids*. 2012; 42: 619–26.
47. Hootman K.C. et al. Erythritol is a pentose-phosphate pathway metabolite and associated with adiposity gain in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(21): E4233–E4240.
48. Schlueter R.J., Al-Akwaa F.M., Benny P.A. et al. Pre-pregnant Obesity of Mothers in a Multiethnic Cohort Is Associated with Cord Blood Metabolomic Changes in Offspring. *J Proteome Res*. 2020; 19(4): 1361–74.
13. Boquien C.Y. Human milk: an ideal food for nutrition of preterm newborn. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 295.
14. Leghi G.E. et al. The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12(4): 934.
15. Daniel A.I. et al. Maternal BMI is positively associated with human milk fat: a systematic review and meta-regression analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021; 113(4): 1009–22.
16. Bardanzellu F. et al. The human breast milk metabolome in overweight and obese mothers. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 1533.

REFERENCES

1. Safitri Y., Putri P. S., Maimunah R. The Influence of Health Education about the Benefits of Breast Milk on Mother's Motivation in Exclusively Breast Feeding Infants. *Science Midwifery*. 2022; 10(5): 3819–23.
2. Verduci E., Gianni M.L., Di Benedetto A. Human milk feeding in preterm infants: what has been done and what is to be done. *Nutrients*. 2019; 12(1): 44.
3. Chen C., Xu X., Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PloS one*. 2018; 13(8): e0202183.
4. World Health Organization et al. Obesity and overweight. 2017.
5. Haththotuwa R.N., Wijeyaratne C.N., Senarath U. Worldwide epidemic of obesity. *Obesity and obstetrics*. Elsevier. 2020: 3–8.
6. Victora C.G. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The lancet*. 2016; 387(10017): 475–90.
7. Rudolph M.C. et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *International journal of obesity*. 2017; 41(4): 510–7.
8. Young B.E. et al. Bioactive components in human milk are differentially associated with rates of lean and fat mass deposition in infants of mothers with normal vs. elevated BMI. *Pediatric obesity*. 2018; 13(10): 598–606.
9. Heslehurst N. et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2019; 16(6): e1002817.
10. Desai M. et al. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014; 211(3): e1–237.
11. Vogt M.C. et al. Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell*. 2014; 156(3): 495–509.
12. Bardanzellu F. et al. The human breast milk metabolome in overweight and obese mothers. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 1533.
17. Amaral Y. et al. Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review. *International journal of food sciences and nutrition*. 2020; 71(2): 186–92.
18. Álvarez D. et al. Impact of maternal obesity on the metabolism and bioavailability of polyunsaturated fatty acids during pregnancy and breastfeeding. *Nutrients*. 2020; 1: 19.
19. Ellsworth L. et al. Impact of maternal overweight and obesity on milk composition and infant growth. *Maternal & child nutrition*. 2020; 16(3): e12979.
20. Garcia-Ravelo S. et al. Fatty acid composition and eicosanoid levels (LTE4 and PGE2) of human milk from normal weight and overweight mothers. *Breastfeeding Medicine*. 2018; 13(10): 702–10.
21. Fujimori M. et al. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015; 15: 1–8.
22. Saben J.L. et al. Human milk oligosaccharide concentrations and infant intakes are associated with maternal overweight and obesity and predict infant growth. *Nutrients*. 2021; 13(2): 446.
23. Guler T.T. et al. The association of pre-pregnancy BMI on leptin, ghrelin, adiponectin and insulin-like growth factor-1 in breast milk: a case-control study. *British Journal of Nutrition*. 2022; 127(11): 1675–81.
24. Andreas N.J. et al. Impact of maternal BMI and sampling strategy on the concentration of leptin, insulin, ghrelin and resistin in breast milk across a single feed: a longitudinal cohort study. *BMJ open*. 2016; 6(7): e010778.
25. De Luca A. et al. Higher leptin but not human milk macronutrient concentration distinguishes normal-weight from obese mothers at 1-month postpartum. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0168568.
26. Chan D. et al. Adiponectin, leptin and insulin in breast milk: associations with maternal characteristics and infant body composition in the first year of life. *International journal of obesity*. 2018; 42(1): 36–43.

27. Shah K.B. et al. Human milk exosomal microRNA: associations with maternal overweight/obesity and infant body composition at 1 month of life. *Nutrients*. 2021; 13(4): 1091.
28. Piñeiro-Salvador R. et al. A cross-sectional study evidences regulations of leukocytes in the colostrum of mothers with obesity. *BMC medicine*. 2022; 20(1): 1–15.
29. Smirnova N.N. i dr. Sostav grudnogo moloka pri ozhirenii materi: vliyaniye na razvitiye rebenka. [Composition of breast milk in maternal obesity: impact on child development]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17(1): 167–76. (in Russian).
30. Hajhashemy Z. et al. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: a systematic review and dose–response meta analysis of epidemiologic studies. *Obesity Reviews*. 2021; 22(2): E13134.
31. við Strey m S. et al. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 103(1): 107–14.
32. Isganaitis E. et al. Maternal obesity and the human milk metabolome: associations with infant body composition and postnatal weight gain. *The American journal of clinical nutrition*. 2019; 110(1): 111–20.
33. Bardanzellu F. et al. The clinical impact of maternal weight on offspring health: lights and shadows in breast milk metabolome. *Expert Review of Proteomics*. 2021; 18(7): 571–606.
34. Mäkelä J. et al. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *European journal of nutrition*. 2013; 52: 727–35.
35. de la Garza Puentes A. et al. The effect of maternal obesity on breast milk fatty acids and its association with infant growth and cognition — the PRE-OBE Follow-Up. *Nutrients*. 2019; 1(9): 2154.
36. Linderborg K.M. et al. Tandem mass spectrometric analysis of human milk triacylglycerols from normal weight and overweight mothers on different diets. *Food chemistry*. 2014; 146: 583–90.
37. Marín M. C. et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk in La Plata, Argentina: relationship with maternal nutritional status. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 2005; 73(5): 355–60.
38. Kim M.J. et al. Hypolipogenic effect of shikimic acid via inhibition of MID1IP1 and phosphorylation of AMPK/ACC. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(3): 582.
39. Saben J.L. et al. Maternal adiposity alters the human milk metabolome: associations between non-glucose monosaccharides and infant adiposity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 112(5): 1228–39.
40. De Luca A. et al. Higher concentrations of branched-chain amino acids in breast milk of obese mothers. *Nutrition*. 2016; 32(11-12): 1295–8.
41. McCormack S.E. et al. Circulating branched chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric obesity*. 2013; 8(1): 52–61.
42. Oxenkrug G. 3-hydroxykynurenic acid and type 2 diabetes: Implications for aging, obesity, depression, Parkinson's disease, and schizophrenia. *Tryptophan metabolism: implications for biological processes, health and disease*. 2015: 173–95.
43. Ali M.A. et al. Lower polyamine levels in breast milk of obese mothers compared to mothers with normal body weight. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2013; 26: 164–70.
44. Sadasivan S.K. et al. Exogenous administration of spermine improves glucose utilization and decreases bodyweight in mice. *European journal of pharmacology*. 2014; 729: 94–9.
45. Gao M. et al. Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018; 505(1): 93–8.
46. Ishii I. et al. Polyamine metabolism is involved in adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Amino Acids*. 2012; 42: 619–26.
47. Hootman K.C. et al. Erythritol is a pentose-phosphate pathway metabolite and associated with adiposity gain in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(21): E4233–E4240.
48. Schlueter R.J., Al-Akwaa F.M., Benny P.A. et al. Pre-pregnant Obesity of Mothers in a Multiethnic Cohort Is Associated with Cord Blood Metabolomic Changes in Offspring. *J Proteome Res*. 2020; 19(4): 1361–74.

УДК 616.34-002-008.6-008.89+615.038+615.851
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.81.97.005

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ КЛАУДИНОВ

© Алексей Рустемович Бахвалов, Мария Олеговна Цепилова,
Ксения Дмитриевна Полякова, Елена Юрьевна Калинина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Алексей Рустемович Бахвалов — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: bakhvaleksej@yandex.ru ORCID ID: 0009-0001-7700-1007

Для цитирования: Бахвалов А.Р., Цепилова М.О., Полякова К.Д., Калинина Е.Ю. Современные представления о биологической роли и клиническом значении клаудинов // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 59–64.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.81.97.005>

Поступила: 12.12.2023

Одобрена: 09.01.2024

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. На сегодняшний день накоплено достаточно сведений и информации об изменениях уровня клаудинов при различных гастроэнтерологических заболеваниях. Однако до сих пор остается малоизученным вопрос содержания клаудинов при кишечных патологиях. В настоящее время ведется активное изучение постлямблиозного синдрома раздраженного кишечника (СРК). По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации лямблиоз занимает второе место после энтеробиоза. Ежегодно им заболевают до 70–75% детей в возрасте до 17 лет. Кроме того, имеются данные, что от 5 до 10% детей с выявленным СРК были ранее инфицированы *Lambliа intestinalis*. Лямблиоз поражает кишечный барьер и способствует деградации белков плотных контактов, таких как Zo-1, клаудин-1 и клаудин-4. Уровень клаудинов был понижен в связи с поражением кишечного барьера. Вопрос о роли избыточного содержания клаудинов при ВЗК остается спорным. В исследованиях рассматриваются положительные и негативные влияния уровня изоформы клаудина на организм человека в зависимости от условий. Помимо заболеваний, уровень клаудинов зависит также от содержания цитокинов.

Ключевые слова: клаудин; лямблиоз; синдром раздраженного кишечника (СРК); воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); кишечный барьер.

MODERN CONCEPTS ON THE BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF CLAUDINS

© Alexey R. Bakhvalov, Maria O. Tsepilova,
Ksenia D. Polyakova, Elena Yu. Kalinina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Alexey R. Bakhvalov— postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: bakhvaleksej@yandex.ru ORCID ID: 0009-0001-7700-1007

For citation: Bakhvalov AR, Tsepilova MO, Polyakova KD, Kalinina EYu. Modern concepts on the biological role and clinical significance of claudins. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024; 12(1): 59-64. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.81.97.005>

Received: 12.12.2023

Revised: 09.01.2024

Accepted: 25.01.2024

Abstract. At present, sufficient data and information have been accumulated on changes in claudins levels in various gastroenterological diseases. However, the issue of claudins content in intestinal pathologies remains poorly studied. Currently, post-giardiasis inflammatory bowel disease (IBS) is being actively studied. According to Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) in the Russian Federation, giardiasis ranks second after enterobiosis. Every year, up to 70–75% of children under the age of 17 fall ill with it. In addition, there is evidence that 5 to 10% of children diagnosed with IBS were previously infected *Lambliа intestinalis*. Giardiasis attacks the intestinal barrier and promotes the degradation of tight junction proteins such as Zo-1, claudin-1 and claudin-4. Claudins levels were decreased due to damage to the intestinal barrier. The role of excess claudins in IBD remains controversial. The studies examine the positive and negative effects of claudine-isoform levels on the human body depending on conditions. In addition to diseases, the level of claudins also depends on the content of cytokines.

Key words: claudin; giardiasis; irritable bowel syndrome (IBS); inflammatory bowel disease (IBD); intestinal barrier.

ВВЕДЕНИЕ

Семейство клаудинов включает в себя ряд интегральных мембранных белков, которые являются основными компонентами плотных соединений эпителиальных клеток позвоночных [1]. Плотные соединения (контакты) — это многогранные структуры, которые обеспечивают парацеллюлярный барьер, диктуя избирательную проницаемость и поддерживая клеточную полярность путем разграничения апикальной и базолатеральной областей плазматической мембраны.

Клаудины состоят из четырех трансмембранных α -спиралей, двух внеклеточных петель с вариабельной аминокислотной последовательностью и коротких цитоплазматических N- и C-концов. Внеклеточные петли, особенно первая, участвуют в формировании ионоселективных каналов за счет гомофильных и гетерофильных взаимодействий между клаудинами на соседних клеточных мембранах [2]. В настоящее время описано 27 видов клаудинов. Весь спектр функций данных белков неизвестен и продолжает изучаться. Lal-Nag и M. Morin в опытах на мышах показали, что у животных с отключенным клаудином-1 возникло обезвоживание вследствие трансдермальной потери воды [3, 4]. При дефиците клаудина-11 и -14 в мышинных моделях развивалась глухота из-за исчезновения плотных контактов из базальных клеток сосудистой полоски. Дефицит клаудина-19 приводил к поведенческим нарушениям из-за исчезновения плотных контактов шванновских клеток и нарушения нервной проводимости по периферическим миелинизированным волокнам. Другие исследования демонстрируют снижение экспрессии белка клаудина-1 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), что коррелирует с более длительной продолжительностью заболевания [5, 6]. Разнообразие клаудинов, таким образом, позволяет предположить их ключевую роль в функционировании плотных контактов и регуляции парацеллюлярного транспорта. Исследовательские усилия все чаще направлены на выяснение взаимосвязи структуры и функции клаудинов, механизмов регуляции экспрессии и патогенных последствий дисрегуляции данных белков плотных контактов (БПК). Определенный интерес состоит и в определении уровня БПК при различных заболеваниях.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Одной из наиболее частых патологий кишечника являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Существует мнение о том, что изменение уровня клаудина играет роль в патогенезе ВЗК [7]. Действительно, аномалии большинства изоформ клау-

динов приводят к нарушению функций кишечного барьера [8]. Был проведен ряд исследований на пациентах с ЯК и БК [9]. На основе изучения биопсийного материала кишечного эпителия были выявлены изменения уровня клаудина при ВЗК. При язвенном колите повышалась экспрессия клаудина-1, -2 и -18 и понижалась регуляция клаудина-3, -4 и -7. При БК также было выявлено повышенное содержание клаудина-1 и клаудина-2 и снижение экспрессии клаудина-3 в эпителии кишечника [10].

В своем исследовании Preeti Raju и Nitesh Shashikanth делают вывод о патогенной роли повышенного уровня клаудина-2 в развитии колита и пытаются решить данную проблему путем воздействия на казеинкиназу-2 [11]. Авторы утверждают, что такое решение нуждается в дополнительных исследованиях и в дальнейшем может использоваться в качестве терапии при ВЗК. Однако существует и противоположное мнение. С.Т. Capaldo и Claudin Barriers выявили устойчивость к колиту при выработках высоких уровней клаудина [12]. Эта гипотеза была продемонстрирована в опыте на мышах, подвергнутых трансгенной модификации для повышенной выработки клаудина-2. В дальнейшем было показано, что клаудин-2 оказывает защитное действие при химически индуцированном и патоген-индуцированном колите. Вместе с тем при такой патологии, как иммуноопосредованный колит, высокие уровни клаудина-2 усугубляют заболевание, а удаление данной изоформы клаудина сказывается благоприятно.

Другие исследования изоформы свидетельствуют о важной роли клаудинов в ВЗК — участии в пролиферации и миграции клеток на клеточном уровне. Однако клаудин-2 увеличивает поток антигенов к разным тканям. Это может быть связано с влиянием экспрессии клаудина-2 на деление клеток. Если повреждение произошло вследствие патогена, высокие уровни клаудина-2 могут оказать положительный эффект благодаря ускорению процессов регенерации. Однако при хронических повреждениях повышенное содержание изоформы несет деструктивное действие благодаря усиленному действию антигенов. Таким образом, повышенное содержание клаудина может в разных случаях говорить о благоприятных и патогенных изменениях [13].

Для диагностики воспалительного заболевания кишечника крайне важно определять уровень клаудина. Некоторые исследования демонстрируют связь между поражением плотных контактов и уровнем клаудина-3 в моче у пациентов с ВЗК. При данной патологии уровень клаудинов в моче резко увеличен [14, 15].

Помимо воспалительных заболеваний кишечника, содержание клаудина также меняется и при

синдроме раздраженного кишечника. По некоторым данным, экспрессия клаудина-1 снижается у пациентов с СРК [16].

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

СРК является комплексом функциональных нарушений, включающим в себя боли в животе, уменьшающиеся после акта дефекации и отмечающиеся не менее трех дней в месяц на протяжении последних трех месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [17]. Доказано, что уровень клаудина-1 у пациентов с СРК с диареей снижен [18, 19].

В изменениях уровня клаудина при СРК важную роль играют некоторые цитокины. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерферон-гамма способствуют деградации плотных контактов путем воздействия на клаудины. Эти цитокины зачастую обнаруживаются в анализах пациентов с СРК. Таким образом, цитокины участвуют в изменениях эпителиального барьера путем воздействия на клаудин [20, 21]. Исследование V. Ivashkin и Y. Poluektov демонстрирует изменения цитокинов и клаудинов при СРК [22].

Из полученных данных был сделан ряд выводов. При СРК выявляется статистически значимое увеличение экспрессии провоспалительного цитокина ФНО α и цитокина IL-2. Содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в биоптате было значительно снижено, как и содержание клаудина-3, -5 [23, 24]. Авторы предполагают, что уровень клаудинов понижается из-за дегрануляции тучных клеток за счет высвобождения триптазы. Кроме того, дегрануляция вызывает высвобождение медиаторов воспаления и активирует лимфоциты, что приводит к дисбалансу цитокинов [25].

ПОСТЛЯМБЛИОЗНЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Лямблиоз является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Возбудителем является *Giardia lamblia*, передающаяся фекально-оральным путем через прямое или опосредованное попадание цист паразита в воду и пищу [26, 27]. Симптомы лямблиоза могут отсутствовать либо проявляться острой водянистой диареей, тошнотой, эпигастральной болью [28–30].

Заражение *Lambliа intestinalis* может провоцировать развитие постинфекционного СРК, способствуя деструкции кишечного барьера. Был проведен ряд исследований на новорожденных мышах с помощью экзогенного заражения. Синдром гиперчувствительности тощей и прямой кишки выявлялся у мышей через 50 дней после инфицирования, что было связано с атрофией ворсинок, гиперплазией крипт и увеличением количества иммунных клеток. В ходе работы также была обнаружена межклеточная бак-

териальная транслокация через эпителиальный барьер, которая может наблюдаться при лямблиозе [31]. Кроме того, авторы сделали вывод, что лямблиоз вызывает стойкое повреждение плотных контактов, особенно клаудина. Бактериальная транслокация была связана с повышенной нейтрофильной инфильтрацией. Ключевую роль в данном процессе играли также провоспалительные цитокины, число которых было повышено. Например, у мышей обнаружился повышенный уровень интерферона- α и интерферона- γ , ФНО, а также IL-1 [32]. Таким образом, бактериальное воспаление может сохраняться после ликвидации лямблий в течение длительного времени, что может способствовать развитию постинфекционных кишечных расстройств [33].

В других исследованиях была выявлена высокая распространенность лямблиозной инфекции у пациентов с СРК при биопсии двенадцатиперстной кишки и исследовании стула. Авторы делают вывод, что заражение *Lambliа intestinalis* может быть одной из возможных причин симптомов у пациентов с СРК [34, 35]. Существуют также работы, демонстрирующие обратную взаимосвязь. Множество пациентов с диагнозом СРК подвержены инфицированию *Lambliа intestinalis* [36]. Вместе с этим изменение уровня клаудинов при постлямблиозном СРК остается дискуссионным вопросом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при данных патологиях обнаруживается разное содержание клаудина, что, однако, может равным образом как приносить вред, так и облегчать течение заболевания. Вопрос является недостаточно изученным и требует более детального рассмотрения. Однако диагностическая роль клаудинов в патологиях желудочно-кишечного тракта велика, и специалистам следует корректировать лечение пациентов с ВЗК и СРК в зависимости от уровня клаудина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for

the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsukita S., Furuse M. Pores in the wall: claudins constitute tight junction strands containing aqueous pores. *J Cell Biol.* 2000; 149(1): 13–6. DOI: 10.1083/jcb.149.1.13.
2. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol.* 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
3. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol.* 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
4. Sugawara T., Iwamoto N., Akashi M. et al. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. *J Dermatol Sci.* 2013; 70(1): 12–8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.002.
5. Furuse M., Hata M., Furuse K. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol.* 2002; 156(6): 1099–111. DOI: 10.1083/jcb.200110122.
6. Ivanov A.I., Nusrat A., Parkos C.A. The epithelium in inflammatory bowel disease: potential role of endocytosis of junctional proteins in barrier disruption. *Novartis Found Symp.* 2004; 263: 115–24; discussion 124–32, 211–8.
7. Barrett K.E. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation. *J Clin Invest.* 2020; 130(10): 5100–1. DOI: 10.1172/JCI140528.
8. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J.* 2020; 91(1): e13357. DOI: 10.1111/asj.13357.
9. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2017; 1397(1): 66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360.
10. Zhu L., Han J., Li L. et al. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 1441. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01441.
11. Raju P., Shashikanth N., Tsai P.Y. et al. Inactivation of paracellular cation-selective claudin-2 channels attenuates immune-mediated experimental colitis in mice. *J Clin Invest.* 2020; 130(10): 5197–5208. DOI: 10.1172/JCI138697.
12. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
13. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
14. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Залялов Р.К. и др. Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31(1): 20–30. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30.
15. Thuijls G., Derikx J.P., de Haan J.J. et al. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(1): e14–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819f5652.
16. Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J. et al. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol.* 2001; 159(6): 2001–9. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63051-9.
17. Gazouli M., Wouters M.M., Kapur-Pojski L. et al. Lessons learned — resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(2): 77–87. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.206.
18. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
19. Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R. Changes of tight junction claudin-1,-3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007; 27(9): 1345–7. Chinese. PMID: 17884774.
20. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
21. Scheurlen C., Kruis W., Spengler U. et al. Crohn's disease is frequently complicated by giardiasis. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(7): 833–9. DOI: 10.3109/00365528809090769.
22. Ivashkin V., Poluektov Y., Kogan E. et al. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252930. DOI: 10.1371/journal.pone.0252930.
23. Barbalho S.M., Goulart R.A., Araújo A.C. et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13(4): 345–59. DOI: 10.1080/17474124.2019.1570137.

24. Choghakhori R., Abbasnezhad A., Hasanvand A., Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine*. 2017; 93: 34–43. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.005.
25. Wouters M.M., Vicario M., Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016; 65(1): 155–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151.
26. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *ClinMicrobiolRev*. 2011; 24(1): 110–40. DOI: 10.1128/CMR.00033-10.
27. Новикова В.П., Белова А.А. Лямблиоз у детей. Актуальные проблемы лечения. *Детская медицина Северо-Запада*. 2022; 10 (1): 49–61.
28. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(Suppl 4): S271–93. DOI: 10.1093/cid/cis762.
29. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Шабалов А.М., Осмаловская Е.А. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2010.
30. Halliez M.C., Buret A.G. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(47): 8974–85. DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8974.
31. Chen T.L., Chen S., Wu H.W. et al. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice. *Gut Pathog*. 2013; 5(1): 26. DOI: 10.1186/1757-4749-5-26.
32. Singer S.M., Fink M.Y., Angelova V.V. Recent insights into innate and adaptive immune responses to *Giardia*. *AdvParasitol*. 2019; 106: 171–208. DOI: 10.1016/bs.apar.2019.07.004.
33. Grazioli B., Matera G., Laratta C. et al. *Giardia lamblia* infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(12): 1941–4. DOI: 10.3748/wjg.v12.i12.1941.
34. Ibarra C., Herrera V., Pérez de Arce E. et al. Parasitosis and irritable bowel syndrome. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33(3): 268–74. Spanish. DOI: 10.4067/S0716-10182016000300003.
35. Bujanda L., Gutiérrez-Stampa M.A., Caballeros C.H., Alkiza M.E. Gastrointestinal disorders in Guatemala and their relation with parasitic infections. *An Med Interna*. 2002; 19(4): 179–82.
36. Sánchez R.C., Navarro Cano G. Diagnostic value of limited research in patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2004; 69(1): 24–9.
- pores. *J CellBiol*. 2000; 149(1): 13–6. DOI: 10.1083/jcb.149.1.13.
2. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol*. 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
3. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol*. 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
4. Sugawara T., Iwamoto N., Akashi M. et al. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. *J Dermatol Sci*. 2013; 70(1): 12–8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.002.
5. Furuse M., Hata M., Furuse K. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol*. 2002; 156(6): 1099–111. DOI: 10.1083/jcb.200110122.
6. Ivanov A.I., Nusrat A., Parkos C.A. The epithelium in inflammatory bowel disease: potential role of endocytosis of junctional proteins in barrier disruption. *Novartis Found Symp*. 2004; 263: 115–24; discussion 124–32, 211–8.
7. Barrett K.E. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation. *J Clin Invest*. 2020; 130(10): 5100–1. DOI: 10.1172/JCI140528.
8. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020; 91(1): e13357. DOI: 10.1111/asj.13357.
9. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y AcadSci*. 2017; 1397(1): 66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360.
10. Zhu L., Han J., Li L. et al. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *FrontImmunol*. 2019; 10: 1441. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01441.
11. Raju P., Shashikanth N., Tsai P.Y. et al. Inactivation of paracellular cation-selective claudin-2 channels attenuates immune-mediated experimental colitis in mice. *J Clin Invest*. 2020; 130(10): 5197–5208. DOI: 10.1172/JCI138697.
12. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
13. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
14. Yakupova A.A., Abdulkhakov S.R., Zalyalov R.K. i dr. Metody otsenki kishechnoy pronitsayemosti: obzor literatury. [Methods for assessing intestinal permeability: a review of the literature]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021; 31(1): 20–30. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30. (in Russian).

REFERENCES

1. Tsukita S., Furuse M. Pores in the wall: claudins constitute tight junction strands containing aqueous

15. Thuijls G., Derikx J.P., de Haan J.J. et al. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(1): e14–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819f5652.
16. Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J. et al. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol.* 2001; 159(6): 2001–9. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63051-9.
17. Gazouli M., Wouters M.M., Kapur-Pojškić L. et al. Lessons learned — resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(2): 77–87. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.206.
18. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
19. Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R. Changes of tight junction claudin-1,-3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007; 27(9): 1345–7. Chinese. PMID: 17884774.
20. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
21. Scheurlen C., Kruis W., Spengler U. et al. Crohn's disease is frequently complicated by giardiasis. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(7): 833–9. DOI: 10.3109/00365528809090769.
22. Ivashkin V., Poluektov Y., Kogan E. et al. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252930. DOI: 10.1371/journal.pone.0252930.
23. Barbalho S.M., Goulart R.A., Araújo A.C. et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13(4): 345–59. DOI: 10.1080/17474124.2019.1570137.
24. Choghakhori R., Abbasnezhad A., Hasanvand A., Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine.* 2017; 93: 34–43. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.005.
25. Wouters M.M., Vicario M., Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut.* 2016; 65(1): 155–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151.
26. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24(1): 110–40. DOI: 10.1128/CMR.00033-10.
27. Novikova V.P., Belova A.A. Lyamblioz u detey. Aktual'nyye problemy lecheniya. [Giardiasis in children. Current problems of treatment]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada.* 2022; 10 (1): 49–61. (in Russian).
28. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(Suppl 4): S271–93. DOI: 10.1093/cid/cis762.
29. Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu., Shabalov A.M., Osmalovskaya Ye.A. Lyamblioz. [Giardiasis]. *Uchebnoye posobiye dlya vrachey.* Sankt-Peterburg; 2010. (in Russian).
30. Halliez M.C., Buret A.G. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(47): 8974–85. DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8974.
31. Chen T.L., Chen S., Wu H.W. et al. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice. *Gut Pathog.* 2013; 5(1): 26. DOI: 10.1186/1757-4749-5-26.
32. Singer S.M., Fink M.Y., Angelova V.V. Recent insights into innate and adaptive immune responses to *Giardia*. *Adv Parasitol.* 2019; 106: 171–208. DOI: 10.1016/bs.apar.2019.07.004.
33. Grazioli B., Matera G., Laratta C. et al. *Giardia lamblia* infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(12): 1941–4. DOI: 10.3748/wjg.v12.i12.1941.
34. Ibarra C., Herrera V., Pérez de Arce E. et al. Parasitosis and irritable bowel syndrome. *Rev Chilena Infectol.* 2016; 33(3): 268–74. Spanish. DOI: 10.4067/S0716-10182016000300003.
35. Bujanda L., Gutiérrez-Stampa M.A., Caballeros C.H., Alkiza M.E. Gastrointestinal disorders in Guatemala and their relation with parasitic infections. *An Med Interna.* 2002; 19(4): 179–82.
36. Sánchez R.C., Navarro Cano G. Diagnostic value of limited research in patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004; 69(1): 24–9.

УДК 616.321-008.17-07-08+615.06+616.8-009.1/3
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.12.93.006

ПИЩЕВОДНАЯ ДИСФАГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Дарья Сергеевна Мануйлова, Алексей Владимирович Мешков,
Милад Мтанусович Аль-Харес

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Дарья Сергеевна Мануйлова — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: daschakul@mail.ru ORCID ID: 0009-0002-2161-4776

Для цитирования: Мануйлова Д.С., Мешков А.В., Аль-Харес М.М. Пищеводная дисфагия: клиника, диагностика, лечение. Обзор литературы // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 65–74. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.12.93.006>

Поступила: 04.12.2023

Одобрена: 09.01.2024

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Дисфагия (затруднение глотания) — это нарушение нормального прохождения проглатываемой пищи в начале глотания или при прохождении по пищеводу. Выделяют орофарингеальную и пищеводную виды дисфагий. Дисфагия или недостаточность питания всегда ассоциируются с высоким риском медицинских осложнений, являясь предиктором плохого функционального восстановления и увеличивая риск внезапной смерти. Пищеводная дисфагия может быть вызвана различными заболеваниями, анатомическими аномалиями отделов пищеварительного тракта, нервно-мышечными расстройствами. В обзоре представлены клинические проявления, диагностика и лечение пищеводной дисфагии.

Ключевые слова: *пищеводная дисфагия; диагностика дисфагии; лечение дисфагии.*

ESOPHAGEAL DYSPHAGIA: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, TREATMENT. LITERATURE REVIEW

© Daria S. Manuilova, Alexey V. Meshkov, Milad M. Al-Hares

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Daria S. Manuilova — clinical resident of the Department of propaedeutics of childhood diseases with a course in general child care. E-mail: daschakul@mail.ru ORCID ID: 0009-0002-2161-4776

For citation: Manuilova DS, Meshkov AV, Al-Hares MM. Esophageal dysphagia: clinical picture, diagnosis, treatment. Literature review. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):65-74. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.12.93.006>

Received: 04.12.2023

Revised: 09.01.2024

Accepted: 25.01.2024

Abstract. Dysphagia (difficulty swallowing) is a violation of the normal passage of swallowed food at the beginning of swallowing or when passing through the esophagus. There are oropharyngeal and esophageal types of dysphagia. Dysphagia or malnutrition is always associated with a high risk of medical complications, being a predictor of poor functional recovery and increasing the risk of sudden death. Esophageal dysphagia can be caused by various diseases, anatomical abnormalities of the digestive tract, and neuromuscular disorders. The review presents the clinical manifestations, diagnosis and treatment of esophageal dysphagia.

Key words: *esophageal dysphagia; diagnosis of dysphagia; treatment of dysphagia.*

ВВЕДЕНИЕ

Дисфагия (затруднение глотания) — это нарушение нормального прохождения пищи в начале глотания или при прохождении по пищеводу. Дисфагия — распространенная жалоба, частота которой различается у взрослых и детей, так как спектр заболеваний у них отличен. По некоторым данным,

частота дисфагии при необходимости оказания неотложной помощи может достигать более 30% случаев [1].

Дисфагия представляет собой опасное для жизни расстройство, так как пациенты с дисфагией подвергаются повышенному риску недоедания и обезвоживания, кахексии, аспирационной пневмонии,

обструкции дыхательных путей [2–5]. Дисфагия связана также с повышенным риском смерти, плохим качеством жизни, усугублением инвалидизации и более длительным пребыванием в больнице [3, 6, 7]. Дисфагия любой степени влияет на нутритивный статус пациента и является наиболее важной причиной прогрессирования белково-энергетической недостаточности (БЭН) у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) [4, 8, 9]. Дисфагия также значительно ухудшает прогноз и усложняет реабилитацию больного [3].

Дисфагия все чаще встречается в педиатрической практике, особенно в связи с тем, что достижения в области здравоохранения улучшают выживаемость крайне недоношенных детей и детей со сложными врожденными аномалиями [10]. Младенчество и детство представляют собой время физического роста и когнитивного развития. Чтобы дети могли полноценно развиваться, они должны быть в состоянии надежно и безопасно потреблять достаточное количество энергии и питательных веществ. Затруднения глотания (дисфагия) у детей могут пагубно влиять на потребление пищи и, таким образом, на рост и развитие [11]. Младенцы и дети с трудностями при кормлении имеют высокий риск аспирации, которая может привести к рецидивирующей аспирационной пневмонии и хроническим респираторным заболеваниям [12]. В результате крайне важно точно идентифицировать и надлежащим образом лечить дисфагию в педиатрической популяции [11].

Преобладающие глобальные тенденции в изучении дисфагии и растущая осведомленность общественности о качестве жизни и отдаленных последствиях для здравоохранения предполагают, что исследования дисфагии будут приобретать дальнейшую популярность [13]. Создаются реестры пациентов, страдающих дисфагией, а также гастроэнтерологических детей с возможными причинами гастрономии [14, 15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью баз PubMed и eLibrary с использованием ключевых слов «esophageal, dysphagia, пищеводная, дисфагия» найдено 2196 источников. В процессе анализа выбрано 53 источника для обзора.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термин «дисфагия» обычно используется для описания субъективного ощущения затруднения глотания во время прохождения болюса изо рта в желудок или ощущения обструкции при глотании [16]. В клинической практике его более точно описывают как ощущение застревания пищи или жидкости в пищеводе или грудной клетке [17]. Дисфагия рассматривается как затруднение у какого-либо

лица в начале глотания (обычно определяется как ротоглоточная дисфагия) либо как ощущение наличия препятствия прохождения пищи или жидкости от полости рта до желудка (обычно определяется как пищеводная дисфагия) [18]. Пищеводную дисфагию называют нижней, поскольку неприятные ощущения и их причины связаны преимущественно с нижним отделом пищевода [1].

ФИЗИОЛОГИЯ АКТА ГЛОТАНИЯ

Дифференциальный диагноз дисфагии требует понимания акта глотания, в частности ротоглоточной и пищеводной стадий [19]. Физиологически акт глотания является рефлекторным и состоит из трех фаз (поражение нервной системы обуславливает нарушение первых двух фаз): оральной (ротовой) — произвольной; орофарингеальной (глоточной, ротоглоточной) — быстрой, короткой, произвольной; эзофагеальной (пищеводной) — медленной, длительной, произвольной. При этом стволовые центры регуляции глотания связаны с дыхательным и сосудодвигательным центрами ретикулярной формации, что обеспечивает задержку дыхания и учащение сердечной деятельности во время глотания [20–22].

ЭТИОЛОГИЯ

Дисфагия (аномальное глотание) может быть результатом широкого спектра заболеваний и расстройств [2, 5]. Дисфагия является самым характерным симптомом поражения пищевода [23].

Выделяют несколько основных состояний, наиболее часто проявляющихся пищеводной дисфагией [1]:

- obturация просвета пищевода инородным телом (часто вызывает острую дисфагию) [24, 25];
- поражение слизистой оболочки, которое приводит к сужению просвета вследствие воспаления, фиброза или неоплазии [26]:
 - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (пептическая стриктура пищевода) [1, 18, 24, 25];
 - сидеропеническая дисфагия или синдром Пламмера–Винсона (пищеводные кольца и соединительнотканые мембраны) [22];
 - опухоли пищевода, химическое поражение (проглатывание едких жидкостей, лекарственный эзофагит, склеротерапия варикозного расширения вен пищевода) [1, 2, 18];
 - радиационные поражения, инфекционный эзофагит;
- болезни средостения, которые вызывают обструкцию пищевода путем прямой инвазии или посредством увеличения лимфатических узлов [22];

- опухоли (в том числе рак легкого, лимфома) [26];
- инфекции (включая туберкулез, гистоплазмоз);
- сердечно-сосудистые заболевания (дилатация предсердия, аневризма аорты) [22];
- нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и подслизистое нервное сплетение, нарушающие перистальтику грудного отдела пищевода либо тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), или то и другое [1, 27, 28]:
 - ахалазия кардии [1, 29];
 - склеродермия [22];
 - другие двигательные нарушения (эзофагоспазм, кардиоспазм);
 - дивертикулы пищевода [22];
 - состояние после хирургических вмешательств (фундопликации и иных антирефлюксных) [1].

Проблемы со слюнотечением, глотанием и кормлением наблюдаются у недоношенных детей, детей с перинатальным поражением головного мозга, после ишемических инсультов и внутрижелудочковых кровотечений [6, 30], пациентов с церебральным параличом, у детей с расщелинами мягкого и твердого нёба, ларингомалицией, канюленосителей, после длительной интубации. Дисфагия у детей чаще встречается среди пациентов с ДЦП [4, 14]. По данным ряда авторов, до 46% случаев дисфагии у детей составляют пациенты с ДЦП [14, 22]. Трудности с приемом пищи и питьем являются также общепризнанными источниками ухудшения здоровья у людей с деменцией [7].

Выраженные симптомы дисфагии характерны для пациентов с эозинофильным эзофагитом, который становится все более распространенным [22, 27, 29, 31]. Частота дисфагии при приеме пищи твердой консистенции у таких пациентов составляет 29–100% [32].

Дисфункция пищевода, вызванная опиоидами, становится все более распространенной [27].

Функциональная дисфагия (ФД) — наиболее редко встречающееся расстройство (менее 1%) [18].

За последние несколько лет увеличивается распространенность рефракторной психогенной дисфагии как функционального гортанно-глоточного расстройства пищевода [33].

Дисфагию не следует путать с ощущением «комка в горле», которое не связано с актом глотания и нарушением прохождения пищи [34, 35].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На основании ограниченных данных распространенность дисфагии среди населения в целом оценивается примерно в 20%, и по оценкам ею страдают от 50 до 66% людей старше 60 лет. Дис-

фагия чаще встречается у женщин, чем у мужчин, во всех возрастных группах. Пожилые люди, пациенты с инсультом в анамнезе, болезнью Альцгеймера или боковым амиотрофическим склерозом чаще жалуются на дисфагию. У более молодых людей дисфагия часто связана с основным системным заболеванием, таким как аутоиммунные заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или эозинофильный эзофагит [36].

Частота дисфагии при оказании срочной медицинской помощи достигает 33%, а анализ данных по оказанию помощи на дому показывает, что 30–40% пациентов имеют нарушения глотания, которые приводят к большому количеству аспирационных осложнений [18].

Эзофагеальная дисфагия встречается реже, в 15–20% случаев [37].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические признаки нарушения в пищеводной фазе глотания: ощущение «застревания» пищи за грудиной, срыгивания [38].

Пищеводную дисфагию может сопровождать слюнотечение, но не настолько ярко выраженное, как при орофарингеальной дисфагии. Типичны охриплость и осиплость голоса, особенно после сна. Пациенты могут жаловаться на ощущение «кома в горле», чувство застревания пищевого комка в глотке или пищеводе, изжогу и отрыжку, боли в верхней части живота и за грудиной. Загрудинные боли могут быть достаточно резкими и иметь тенденцию к нарастанию. Появление сильного рефлексорного кашля является следствием заброса пищевых масс в гортань и трахею. Как правило, пациенты вынуждены запивать любую пищу [37]. Некоторые пациенты с пищевой дисфагией, причиной которой является ахалазия кардии, могут жаловаться на затруднения глотания в шейном отделе пищевода, что имитирует ротоглоточную дисфагию. Эзофагеальная дисфагия возникает в равной степени как после принятия твердой, так и жидкой пищи, часто вызывает подозрение на наличие двигательных расстройств пищевода. Такое подозрение усиливается в тех случаях, когда интермиттирующая дисфагия при приеме как твердой, так и жидкой пищи, сопровождается болями в груди [22].

У пациентов также наблюдается потеря массы тела, изменение нутритивного статуса [3, 9].

При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей дисфагия чаще носит перемежающийся характер и возникает на ранних стадиях заболевания, как правило, вследствие гипермоторной дискинезии пищевода [2].

Появление стойкой дисфагии с одновременным уменьшением изжоги может свидетельствовать о формировании стриктуры пищевода [39].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика дисфагии — многоступенчатый процесс [40]. Обследование пациента с дисфагией требует структурированной оценки для выявления функциональных, неврологических, воспалительных и злокачественных причин [36, 41].

Диагностика расстройств глотания носит многоплановый характер и включает в себя анамнестический метод, методы клинического обследования (неврологический осмотр мягкого нёба в покое и фонации, определение нёбного или глоточного рефлексов, осуществление глотательного теста), а также инструментальные методики [20, 41].

Сбор клинического анамнеза помогает определить тип дисфагии и может направлять диагностическое тестирование. Важные вопросы, которые следует задать пациентам с расстройством, включают специфические особенности дисфагии, ее начало и прогрессирование, сопутствующие проблемы и привычки в еде, принятые для облегчения симптомов [28].

Тестирование акта глотания и проходимости различных консистенций пищи желательно проводить вместе со специалистом по глотанию или клиническим логопедом. Необходимо обращать внимание на страх перед глотком у пациента, вытекание пищи, жидкости и слюны, необычную позу при глотании. При наличии продуктивного контакта с пациентом удастся выявить жалобы на боли при глотании и отказ от определенных блюд и напитков [22].

Оценка возможности пациента глотать необходима на любом этапе наблюдения за пациентом, особенно имеющим признаки дисфагии, для предупреждения более грозных осложнений, таких как аспирация и риск летального исхода [42].

Пациентов с подозрением на пищеводную дисфагию следует направить на эндоскопию верхних отделов пищевода, так как этот тест поможет исключить механическую непроходимость или воспалительный процесс или предоставит доказательства того, что это может быть расстройство моторики пищевода. На самом деле почти каждый алгоритм, направленный на лечение симптомов со стороны пищевода, начинается с эндоскопии верхних отделов пищевода, поскольку это позволит определить излечимую этиологию и исключить злокачественное новообразование [10, 17, 27, 29, 43].

Эндоскопическое исследование позволяет детально изучить состояние слизистой оболочки, проходимость пищевода, наличие свищей, дивертикулов и т.д. Неоспоримым преимуществом эндоскопического исследования являются его функциональные возможности по одновременному использованию дополнительных диагностических возможностей и лечебного воздействия [40, 44]. Эн-

доскопия служит тестом выбора при подозрении на обструкцию или гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, поскольку биопсия может подтвердить наличие эзофагита и обеспечить специфическую патологическую идентификацию обструктивного поражения [28].

Для дифференциальной диагностики в дополнение может потребоваться и рентгеноконтрастирование пищевода барием [17, 20, 22, 27]. Рентгенологическое исследование с контрастированием доступно, достаточно безопасно и информативно, а сочетание рентгеноскопии и рентгенографии позволяет выявить не только морфологические, но и функциональные изменения [40]. Рентгенологическое исследование пищевода дополнительно проводится для дифференциальной диагностики ГЭРБ с другими органическими поражениями пищевода, для диагностики осложнений ГЭРБ, таких как стриктура пищевода и опухоль пищевода, для выявления вторичных нарушений моторики пищевода [18]. Рентгеноскопические исследования могут быть использованы для оценки пищевода на предмет структурных аномалий (например, перепонки, дивертикулов, стриктур, новообразований) и для оценки функции (например, механизма глотания и моторики пищевода). Тщательная рентгенологическая оценка с индивидуальным подходом могут помочь избежать ошибочного диагноза [16, 43].

Если после рентгенологического и эндоскопического исследования очевидный источник дисфагии не выявляется, следует рассмотреть возможность манометрии для выявления возможного нарушения моторики [22, 28, 43, 45]. Манометрия высокого разрешения (MBP, high-resolution manometry — HRM) является современным высокотехнологичным методом изучения двигательной функции пищевода. Манометрию применяют для диагностики большинства заболеваний пищевода, при которых имеются функциональные нарушения моторики. Исследование обязательно проводят пациентам, предъявляющим жалобы на дисфагию, с целью выявления нарушений двигательной функции ВПС и глотки [17, 46]. При проведении манометрии пищевода у больных с дисфагией, загрудинной болью могут выявляться и другие (кроме ахалазии) нарушения перистальтики пищевода, сопровождающиеся преждевременными сокращениями или гиперсокращениями, такие как гиперконтрактильный пищевод и дистальный эзофагоспазм [47]. Возможно также определить фрагментированную, неэффективную перистальтику или ее отсутствие как возможные причины формирования симптома дисфагии [48].

Для исключения эозинофильного эзофагита проводится изучение биоптата слизистой оболочки пищевода [49]. Суточная pH-метрия пищевода

проводится в том случае, если пациент предъявляет жалобы на изжогу и необходимо исключить ГЭРБ [18].

ЛЕЧЕНИЕ

Надлежащее лечение зависит от причины дисфагии [10].

У детей старшего возраста с классическими симптомами ГЭРБ оправдано эмпирическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение 4–8 недель. ИПП играют ключевую роль в лечении ГЭРБ, но не были признаны полезными у младенцев с ГЭР [50].

Пациентам с эозинофильным эзофагитом показана местная стероидная терапия [17].

Эндоскопические методы восстановления проходимости пищевода и пищеводных анастомозов эффективны и безопасны и имеют малую частоту осложнений [51].

Основным трендом сегодня является использование малоинвазивных эндоскопических методик. Так, при наличии стриктур пищевода и его анастомозов используются различные виды бужирования, баллонная дилатация, электрорасщепление, стентирование и оперативное лечение [40].

Пищеводное эндопротезирование при стенозе или сдавлении извне является малотравматичным, достаточно безопасным и эффективным вмешательством. Эндопротезирование саморасправляющимися стентами обеспечивает достаточно широкий просвет пищеварительной трубки, полноценное питание, как правило, не требует повторных лечебных вмешательств, благодаря чему повышается качество жизни этой категории больных [52].

Реабилитация показана для всех пациентов с дисфагиями при заболеваниях ЦНС. Пациенты нуждаются в наблюдении и проведении мультидисциплинарной командой лечебно-реабилитационных мероприятий, включающих нутритивную поддержку, физические тренировки и физиотерапию, логопедическую коррекцию, терапию боли, психологическую коррекцию [53].

Лечение функциональной дисфагии включает разъяснение сути заболевания, его преходящего характера и благоприятного прогноза, а также следующие рекомендации: избегать провоцирующих факторов, принимать пищу в вертикальном положении, тщательно пережевывать пищу и запивать ее. Иногда могут быть эффективны ИПП, антидепрессанты [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищеводная дисфагия является распространенной патологией в практике врачей различных специальностей. Дисфагия крайне негативно влияет на качество жизни, приводит к тяжелым осложнениям со стороны дыхательной системы, становится

причиной обезвоживания, нарушений энергетического обмена, кахексии и усугубления инвалидизации. Она значительно ухудшает прогноз и усложняет реабилитацию больного. Следует учитывать, что дисфагия или недостаточность питания всегда ассоциируются с высоким риском медицинских осложнений, являясь предиктором плохого функционального восстановления и увеличивая риск внезапной смерти. Дисфагия может быть вызвана многими заболеваниями, анатомическими аномалиями отделов пищеварительного тракта, нервно-мышечными расстройствами. В диагностике наиболее распространенными методами, помимо интерпретации симптомов, истории болезни и физикальной оценки, является эндоскопия, бариевая рентгенография и манометрия пищевода. Подходы к лечению зависят от этиологической причины пищеводной дисфагии и включают как консервативные, так и оперативные методы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е. и др. Синдром дисфагии в клинической практике. Медицинский алфавит. 2017; 3(27): 15–20.
2. Shigematsu T., Fujishima I. Dysphagia and swallowing rehabilitation. Brain Nerve. 2015; 67(2): 169–82. Japanese. DOI: 10.11477/mf.1416200109.
3. Комаров А.Н., Васильева А.С. Система долговременного ухода с метаболическим мониторингом «Забота дома» для пациентов с дисфагией. Pallium: паллиативная и хосписная помощь. 2020; 4(9): 34–44.

4. Speyer R., Cordier R., Kim J.H. et al. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(11): 1249–58. DOI: 10.1111/dmcn.14316. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31328797.
5. Максимова П.Е., Макалиш Т.П. Анатомия и физиология акта глотания. *Международный студенческий научный вестник.* 2018; 6: 61.
6. Bath P.M., Lee H.S., Everton L.F. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10(10): CD000323. DOI: 10.1002/14651858.CD000323.pub3.
7. Abdelhamid A., Bunn D., Copley M. et al. Effectiveness of interventions to directly support food and drink intake in people with dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2016; 16: 26. DOI: 10.1186/s12877-016-0196-3.
8. Завьялова А.Н. Структура дисфагии у педиатрического пациента и ее влияние на нутритивный статус. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2023; 1(86): 54–63. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_1_54.
9. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А. Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 2(198): 21–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29.
10. Lawlor C.M., Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146(2): 183–91. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.3622.
11. Dodrill P., Gosa M.M. Pediatric Dysphagia: Physiology, Assessment, and Management. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66(Suppl 5): 24–31. DOI: 10.1159/000381372.
12. Chou Y., Wang L.W., Lin C.J. et al. Evaluation of feeding difficulties using videofluoroscopic swallow study and swallowing therapy in infants and children. *Pediatr Neonatol.* 2023; S1875-9572(23)00036-0. DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.11.010.
13. Sun W., Kang X., Zhao N. et al. Study on dysphagia from 2012 to 2021: A bibliometric analysis via CiteSpace. *Front Neurol.* 2022; 13: 1015546. DOI: 10.3389/fneur.2022.1015546.
14. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Реестр детей, страдающих дисфагией. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023621033, 29.03.2023. Заявка № 2023620365 от 13.02.2023.
15. Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Реестр гастростомированных пациентов детского возраста. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023621032, 29.03.2023. Заявка № 2023620366 от 13.02.2023.
16. Carucci L.R., Turner M.A. Dysphagia revisited: common and unusual causes. *Radiographics.* 2015; 35(1): 105–22. DOI: 10.1148/rg.351130150.
17. Triggs J., Pandolfino J. Recent advances in dysphagia management. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1527. DOI: 10.12688/f1000research.18900.1.
18. Рыкова С.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные расстройства пищевода в практике врача первичного звена с позиций V московских соглашений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014; 6(106): 78–84.
19. Kruger D. Assessing esophageal dysphagia. *JAAPA.* 2014; 27(5): 23–30. DOI: 10.1097/01.JAA.0000446227.85554.fb.
20. Штейнер М.Л., Жестков А.В. Оценка акта глотания в эндоскопической практике. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2016; 4(40): 68–78. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-4-8.
21. Хруцкая М.С., Панкратова Ю.Ю. Дифференциальная диагностика при синдроме дисфагии. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.* 2015; 2(42): 65–73.
22. Завьялова А.Н., Новикова В.П. Дисфагия у детей: обзор. *University Therapeutic Journal.* 2023; 5(1): 64–84. DOI: 10.56871/UTJ.2023.15.64.004.
23. Белевич В.Л., Овчинников Д.В., Бреднев А.О. Эндоскопические способы устранения синдрома дисфагии при стенозирующих заболеваниях пищевода и их осложнений. *Новости хирургии.* 2013; 21(6): 24–8. DOI: 10.18484/2305-0047.2013.6.24.
24. Королев М.П., Антипова М.В., Дробязгин Е.А. и др. Инородное тело в пищеварительном тракте. Возрастная группа: взрослые и дети. Основные позиции национальных клинических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения в декабре 2021 г. *Эндоскопическая хирургия.* 2022; 28(3): 5–21.
25. Сова В.В., Мешков А.В., Николаенко С.У. Инородные тела пищевода у детей. В сборнике: *Детская хирургия Дальнего Востока. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры детской хирургии, травматологии и ортопедии ДВГМУ.* Сост. А.Г. Пинигин. Хабаровск; 2022: 59–60.
26. Кузьмичев П.П., Гандуров С.Г., Зарецкий В.Т. и др. Лейомиома пищевода у детей. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2011; 3(49): 49–52.
27. Wilkinson J.M., Codipilly D.C., Wilfahrt R.P. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. *Am Fam Physician.* 2021; 103(2): 97–106.
28. Mujica V.R., Conklin J. When it's hard to swallow. What to look for in patients with dysphagia. *Postgrad Med.* 1999; 105(7): 131–45. DOI: 10.3810/pgm.1999.06.620. PMID: 10376055.

29. Fashner J., Gitu A.C. Common gastrointestinal symptoms: dysphagia. *FP Essent.* 2013; 413: 11–5.
30. Sherman V., Martino R., Bhathal I. et al. Swallowing, Oral Motor, Motor Speech, and Language Impairments Following Acute Pediatric Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021; 52(4): 1309–18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031893.
31. Мачарадзе Д.Ш. Эозинофильные гастроинтестинальные болезни у детей. Пора ставить диагноз. *Лечащий врач.* 2016; 1: 41.
32. Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H. et al. First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007; 133(4): 1342–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.
33. Мелехин А.И. «Ком в горле», или Globus pharyngeus: старая проблема в новых условиях. *Клиническая больница.* 2022; 3(35): 41–8. DOI: 10.56547/22263071_2022_3_41.
34. Дисфагия. Глобальные практические рекомендации и Каскады. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf>.
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. РЖГГК онлайн — www.gastro-j.ru. http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf.
36. Chilukuri P., Odufalu F., Hachem C. Dysphagia. *Mo Med.* 2018; 115(3): 206–10.
37. Miller J., Khlevner J., Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2021; 68(6): 1237–53. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.009.
38. Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы. Клинические рекомендации. *Вестник восстановительной медицины.* 2014; 4(62): 99–115.
39. Бекетова Г.В., Горячева И.П., Мощич О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: распространенность, этиология, патогенез, клинические проявления (клиническая лекция). *Педиатрия. Восточная Европа.* 2019; 7(1): 73–85.
40. Белевич В.Л., Овчинников Д.В. Диагностика и неоперативное лечение синдрома дисфагии. *Военно-медицинский журнал.* 2015; 2(336): 49–52.
41. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Гавщук М.В., Кузнецова Ю.В. Дисфагия: диагностика, современные методы диетотерапии. *Вопросы детской диетологии.* 2022; 6(20): 51–63. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-51-62.
42. Blackmore A.M., Bear N., Blair E. et al. Predicting respiratory hospital admissions in young people with cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2018; 103(12): 1119–24. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314346.
43. Kaindlstorfer A., Pointner R. An appraisal of current dysphagia diagnosis and treatment strategies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10(8): 929–42. DOI: 10.1586/17474124.2016.1158098.
44. Meister K.D., Okland T., Johnson A. et al. Static endoscopic swallow evaluation in children. *Laryngoscope.* 2020; 130(6): 1590–4. DOI: 10.1002/lary.28263.
45. Cho Y.K. Pharmacological Treatments of Esophageal Dysphagia. *Korean J Gastroenterol.* 2021; 77(2): 71–6. Korean. DOI: 10.4166/kjg.2021.024.
46. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(2): 11–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23>.
47. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л., Бордин Д.С. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения. Методические рекомендации. *Доказательная гастроэнтерология.* 2018; 7(2-2): 3–55.
48. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 3(30): 61–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88.
49. Садиков И.С., Мачарадзе Д.Ш., Хомерики С.Г. Особенности диагностики эозинофильного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 2(114): 52–9.
50. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health.* 2019; 39(1): 7–12. DOI: 10.1080/20469047.2018.1489649.
51. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Анисеева О.Ю. и др. Паллиативное лечение пациентов с дисфагией опухолевого генеза. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2015; 3(35): 46–52.
52. Гончаров С.В., Чхиквадзе В.Д., Овезбердыева М.А. и др. Эволюция возможностей купирования синдрома дисфагии при раке пищевода и желудка. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2015; 2(15): 5.
53. Гершун Е.В., Рудометова Ю.Ю., Москалева В.В. Разбор клинического случая пациента с нейрогенной дисфагией (подострая стадия) *Consilium Medicum.* 2017; 2(19): 27–9.

REFERENCES

1. Gubergrits N.B., Belyayeva N.V., Klochkov A.Ye. i dr. Sindrom disfagii v klinicheskoy praktike. [Syndrome

- of dysphagia in clinical practice]. *Medical alphabet*. 2017; 3(27): 15–20. (in Russian).
2. Shigematsu T., Fujishima I. Dysphagia and swallowing rehabilitation. *Brain Nerve*. 2015; 67(2): 169–82. Japanese. DOI: 10.11477/mf.1416200109.
 3. Komarov A.N., Vasilyeva A.S. Sistema dolgovremennogo uxoda s metabolicheskim monitoringom «Zabota doma» dlya pacientov s disfagiej. [Long-term care system with metabolic monitoring «Care at home» for patients with dysphagia]. *Pallium: palliativnaya i xospisnaya pomoshh*. 2020; 4(9): 34–44. (in Russian).
 4. Speyer R., Cordier R., Kim J.H. et al. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61(11): 1249–58. DOI: 10.1111/dmcn.14316.
 5. Maksimova P.E., Makalish T.P. Anatomiya i fiziologiya akta glotaniya. [Anatomy and physiology of the act of swallowing]. *International student scientific bulletin*. 2018; 6: 61. (in Russian).
 6. Bath P.M., Lee H.S., Everton L.F. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10(10): CD000323. DOI: 10.1002/14651858.CD000323.pub3.
 7. Abdelhamid A., Bunn D., Copley M. et al. Effectiveness of interventions to directly support food and drink intake in people with dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2016; 16: 26. DOI: 10.1186/s12877-016-0196-3.
 8. Zav'yalova A.N. Struktura disfagii u pediatricheskogo patsiyenta i yeye vliyaniye na nutritivnyy status. [The structure of dysphagia in a pediatric patient and its impact on nutritional status]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2023; 1(86): 54–63. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_1_54.eng. (in Russian).
 9. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Klikunova K.A. Nutritivnyy status i problemy pri kormlenii u detey s disfagiyei i detskim tserebral'nyim paralichom, nakhodyashchikhsya v raznykh sotsial'nykh usloviyakh. [Nutritional status and feeding problems in children with dysphagia and cerebral palsy in different social settings]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 2: 21–9. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29>. (in Russian).
 10. Lawlor C.M., Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 146(2): 183–91. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.3622.
 11. Dodrill P., Gosa M.M. Pediatric Dysphagia: Physiology, Assessment, and Management. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66(Suppl 5): 24–31. DOI: 10.1159/000381372.
 12. Chou Y., Wang L.W., Lin C.J. et al. Evaluation of feeding difficulties using videofluoroscopic swallow study and swallowing therapy in infants and children. *Pediatr Neonatol*. 2023; 51875-9572(23)00036-0. DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.11.010.
 13. Sun W., Kang X., Zhao N. et al. Study on dysphagia from 2012 to 2021: A bibliometric analysis via CiteSpace. *Front Neurol*. 2022; 13: 1015546. DOI: 10.3389/fneur.2022.1015546.
 14. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Yakovleva M.N. Reestr detej, stradayushchih disfagiej. Svidetel'stvo o registracii bazy dannyh. [Registry of children with dysphagia. Certificate of registration of the database]. RU 2023621033, 29.03.2023. Zayavka № 2023620365 ot 13.02.2023. (in Russian).
 15. Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V., Novikova V.P., Yakovleva M.N. Reestr gastrostomirovannyh pacientov detskogo vozrasta. Svidetel'stvo o registracii bazy dannyh. [Registry of pediatric gastrostomy patients. Certificate of registration of the database] RU 2023621032, 03/29/2023. Application No. 2023620366 dated 02/13/2023. (in Russian).
 16. Carucci L.R., Turner M.A. Dysphagia revisited: common and unusual causes. *Radiographics*. 2015; 35(1): 105–22. DOI: 10.1148/rg.351130150.
 17. Triggs J., Pandolfino J. Recent advances in dysphagia management. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1527. DOI: 10.12688/f1000research.18900.1.
 18. Rykova S.M. Gastroe`zofageal`naya reflyuksnaya bolezni` i funkcional`ny`e rasstrojstva pishhevoda v praktike vracha pervichnogo zvena s pozicij v moskovskix soglashenij. [Gastroesophageal reflux disease and functional disorders of the esophagus in the practice of a primary care doctor from the standpoint of the Moscow agreements]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014; 6(106): 78–84. (in Russian).
 19. Kruger D. Assessing esophageal dysphagia. *JAAPA*. 2014; 27(5): 23–30. DOI: 10.1097/01.JAA.0000446227.85554.fb.
 20. Steiner M.L., Zhestkov A.V. Ocenka akta glotaniya v e`ndoskopicheskoy praktike. Izvestiya vy`sshix uchebny`x zavedenij. [Assessment of the act of swallowing in endoscopic practice]. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences*. 2016; 4(40): 68–78. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-4-8. (in Russian).
 21. Khrutskaya M.S., Pankratova Yu.Yu. Differential`naya diagnostika pri sindrome disfagii. [Differential diagnosis for dysphagia syndrome]. *General Medicine: scientific and practical therapeutic journal*. 2015; 2(42): 65–73. (in Russian).
 22. Zavyalova A.N., Novikova V.P. Disfagiya u detej: obzor. [Dysphagia in children: a review]. *University Therapeutic Journal*. 2023; 5(1): 64–84. DOI: 10.56871/UTJ.2023.15.64.004. (in Russian).
 23. Belevich V.L., Ovchinnikov D.V., Brednev A.O. E`ndoskopicheskie sposoby` ustraneniya sindroma

- disfagii pri stenoziruyushhix zabolevaniyax pishhevoda i ix oslozhnenij. [Endoscopic methods for eliminating dysphagia syndrome in stenotic diseases of the esophagus and their complications]. *Surgery news*. 2013; 21(6): 24–8. DOI: 10.18484/2305-0047.2013.6.24. (in Russian).
24. Korolev M.P., Antipova M.V., Drobyazgin Ye.A. i dr. Inorodnoye telo v pishchevaritel'nom trakte. Vozrastnaya gruppa: vzroslyye i deti. Osnovnyye pozitsii natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsiy, utverzhennykh Ministerstvom zdravookhraneniya v dekabre 2021 g. [A foreign body in the digestive tract. Age group: adults and children. The main positions of the national clinical recommendations approved by the Ministry of Health in December 2021]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2022; 28(3): 5–21. <https://doi.org/10.17116/endoskop2022280315>. (in Russian).
 25. Sova V.V., Meshkov A.V., Nikolayenko S.U. Inorodnyye tela pishhevoda u detey. [Foreign bodies of the esophagus in children]. V sbornike: Detskaya khirurgiya Dal'nego Vostoka. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 60-letiyu kafedry detskoj khirurgii, travmatologii i ortopedii DVGMU. Sost. A.G. Pinigin. Khabarovsk; 2022: 59–60. (in Russian).
 26. Kuzmichev P.P., Gandurov S.G., Zaretsky V.T. i dr. Leiomyoma pishhevoda u detey. [Leiomyoma of the esophagus in children]. *Healthcare of the Far East*. 2011; 3(49): 49–52. (in Russian).
 27. Wilkinson J.M., Codipilly D.C., Wilfahrt R.P. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. *Am Fam Physician*. 2021; 103(2): 97–106.
 28. Mujica V.R., Conklin J. When it's hard to swallow. What to look for in patients with dysphagia. *Postgrad Med*. 1999; 105(7): 131–45. DOI: 10.3810/pgm.1999.06.620. PMID: 10376055.
 29. Fashner J., Gitu A.C. Common gastrointestinal symptoms: dysphagia. *FP Essent*. 2013; 413: 11–5.
 30. Sherman V., Martino R., Bhathal I. et al. Swallowing, Oral Motor, Motor Speech, and Language Impairments Following Acute Pediatric Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021; 52(4): 1309–18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031893.
 31. Macharadze D. Sh. E'ozinofil'ny'e gastrointestinal'ny'e bolezni u detey. Pora stavit' diagnoz. [Eosinophilic gastrointestinal diseases in children. It's time to make a diagnosis]. *Lechashhij vrach*. 2016; 1: 41. (in Russian).
 32. Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H. et al. First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007; 133(4): 1342–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.
 33. Melekhin A.I. «Kom v gorle», ili Globus pharyngeus: staraya problema v novy'x usloviyax. [“Lump in the throat,” or Globus pharyngeus: an old problem in new conditions]. *Klinicheskaya bol'nicza*. 2022; 3(35): 41–8. DOI: 10.56547/22263071_2022_3_41. (in Russian).
 34. Disfagiya. [Dysphagia]. Global'ny'e prakticheskie rekomendacii i Kaskady'. Prakticheskie rekomendacii Vsemirnoj gastroe'nterologicheskoy organizacii. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf>. (in Russian).
 35. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroe'nterologicheskoy asociacii po diagnostike i lecheniyu disfagii. [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of dysphagia]. RZhGGK online — www.gastro-j.ru. http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf. (in Russian).
 36. Chilukuri P., Odufalu F., Hachem C. Dysphagia. *Mo Med*. 2018; 115(3): 206–10.
 37. Miller J., Khlevner J., Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2021; 68(6): 1237–53. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.009.
 38. Diagnostika i lechenie disfagii pri zabolevaniyax central'noj nervnoj sistemy'. [Diagnosis and treatment of dysphagia in diseases of the central nervous system]. *Klinicheskie rekomendacii. Bulletin of restorative medicine*. 2014; 4(62): 99–115. (in Russian).
 39. Beketova G.V., Goryacheva I.P., Moshchich O.A. Gastroe'zofageal'naya refluksnaya bolezni' u detey: rasprostranennost', e'tiologiya, patogenez, klinicheskie proyavleniya (klinicheskaya lekciya). [Gastroesophageal reflux disease in children: prevalence, etiology, pathogenesis, clinical manifestations (clinical lecture)]. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2019; 7(1): 73–85. (in Russian).
 40. Belevich V.L., Ovchinnikov D.V. Diagnostika i neoperativnoe lechenie sindroma disfagii. [Diagnosis and non-operative treatment of dysphagia syndrome]. *Military Medical Journal*. 2015; 336(2): 49–52. (in Russian).
 41. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Gavshchuk M.V., Kuznetsova Yu.V. Disfagiya: diagnostika, sovremennyye metody diyetoterapii. [Dysphagia: diagnosis, modern methods of diet therapy]. *Voprosy detskoj diyetologii*. 2022; 20(6): 51–62. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-51-62. (in Russian).
 42. Blackmore A.M., Bear N., Blair E. et al. Predicting respiratory hospital admissions in young people with cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2018; 103(12): 1119–24. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314346.
 43. Kaindlstorfer A., Pointner R. An appraisal of current dysphagia diagnosis and treatment strategies. Ex-

- pert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 10(8): 929–42. DOI: 10.1586/17474124.2016.1158098.
44. Meister K.D., Okland T., Johnson A. et al. Static endoscopic swallow evaluation in children. *Laryngoscope*. 2020; 130(6): 1590–4. DOI: 10.1002/lary.28263.
 45. Cho Y.K. Pharmacological Treatments of Esophageal Dysphagia. *Korean J Gastroenterol*. 2021; 77(2): 71–6. Korean. DOI: 10.4166/kjg.2021.024.
 46. Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Manometriya vysokogo razresheniya v klinicheskoy praktike: analiz dvigatel'noy funktsii pishchevoda v sootvetstvii s Chikagskoy klassifikatsiyey. [High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function in accordance with the Chicago classification]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(2): 11–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23>. (in Russian).
 47. Kaybysheva V.O., Nikonov Ye.L., Bordin D.S. i dr. Manometriya pishchevoda vysokogo razresheniya. [High-resolution esophageal manometry]. *Metodicheskiye rekomendatsii. Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; 7(2 2): 3–55. (in Russian).
 48. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po klinicheskomu primeneniyu manometrii vysokogo razresheniya pri zabolevaniyakh pishchevoda. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the clinical use of high-resolution manometry in diseases of the esophagus]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 3(30): 61–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>. (in Russian).
 49. Sadikov I.S., Macharadze D.Sh., Khomeriki S.G. Osobennosti diagnostiki e'ozinofil'nogo e'zofagita. [Features of the diagnosis of eosinophilic esophagitis]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015; 2(114): 52–9. (in Russian).
 50. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health*. 2019; 39(1): 7–12. DOI: 10.1080/20469047.2018.1489649.
 51. Drobyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Anikeeva O.Yu. i dr. Palliativnoe lechenie pacientov s disfagiej opuxolevogo geneza. [Palliative treatment of patients with dysphagia of tumor origin]. *Siberian scientific medical journal*. 2015; 3(35): 46–52. (in Russian).
 52. Goncharov S.V., Chkhikvadze V.D., Ovezberdyeva M.A. i dr. E'volyuciya vozmozhnostej kupirovaniya sindroma disfagii pri rake pishhevoda i zheludka. [Evolution of possibilities for relieving dysphagia syndrome in cancer of the esophagus and stomach]. *Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology*. 2015; 2(15): 5. (in Russian).
 53. Gershun E.V., Rudometova Yu.Yu., Moskaleva V.V. Razbor klinicheskogo sluchaya pacienta s nejrogennoj disfagiej (podostraya stadiya). [Analysis of a clinical case of a patient with neurogenic dysphagia (subacute stage)]. *Consilium Medicum*. 2017; 2(19): 27–9. (in Russian).

УДК 616-002.2

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.34.62.007

КОЛЛАГЕНЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© Эльмина Элмановна Намоева¹, Софья Вячеславовна Торохова¹,
Дмитрий Григорьевич Пеньков¹, Юлия Евгеньевна Замятина²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Дмитрий Григорьевич Пеньков — к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии.

E-mail: penkov76@bk.ru ORCID ID: 0000-0002-1927-9684 SPIN: 5677-6577

Для цитирования: Намоева Э.Э., Торохова С.В., Пеньков Д.Г., Замятина Ю.Е. Коллагены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта: педиатрические аспекты // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 75–81. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.34.62.007>

Поступила: 25.11.2023

Одобрена: 20.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Спектр коллагеновых заболеваний пищеварительного тракта разнообразен и делится на три категории: коллагеновый гастрит, коллагеновая спру (коллагеновый энтерит) и коллагеновый колит. По данным N. Nyhlin и соавт. (2006), общая годовая заболеваемость коллагеновым колитом во взрослой популяции составляет 4–6 случаев на 100 000 человек, являясь одной из причин хронической диареи у пожилых пациентов. Известно, что в педиатрической практике наиболее встречающейся формой является коллагеновый гастроэнтерит, нередко являющийся причиной тяжелой железодефицитной анемии, которая реагирует на пероральные добавки железа, однако может рецидивировать после отмены препаратов. Заболевание может рассматриваться в качестве новой возможной причины тяжелой железодефицитной анемии и болей в животе у детей, потому является актуальной в настоящее время темой для проведения рандомизированных исследований. В литературном обзоре представлены данные анализа научных публикаций соотечественников и зарубежных коллег, связанных с коллагеновыми заболеваниями у детей, с целью большей осведомленности и настороженности по поводу данной патологии.

Ключевые слова: коллагеновый гастрит у детей; хронический гастрит; коллагеновый колит; микроскопический колит; коллагеновая спру; тяжелая железодефицитная анемия у детей.

COLLAGENS IN THE GASTROINTESTINAL MUCOSA: PEDIATRIC ASPECTS

© Elmina E. Namoeva¹, Sofia V. Torokhova¹, Dmitry G. Penkov¹, Julija E. Zamjatina²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Dmitry G. Penkov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a course in Neonatology. E-mail: penkov76@bk.ru ORCID ID: 0000-0002-1927-9684 SPIN: 5677-6577

For citation: Namoeva EE, Torokhova SV, Penkov DG, Zamjatina JE. Collagens in the gastrointestinal mucosa: pediatric aspects. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):75-81. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.34.62.007>

Received: 25.11.2023

Revised: 20.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The spectrum of collagen diseases of the digestive tract is diverse and is divided into three categories: collagenous gastritis, collagenous sprue (collagen enteritis) and collagenous colitis. According to N. Nyhlin et al. (2006), the total annual incidence of CC in the adult section is 4–6 cases per 100,000 people, being one of the causes of chronic diarrhea in elderly patients. It is known that in pediatric practice, the most common form is collagenous gastroenteritis, which is often the cause of severe iron deficiency anemia, which reacts to oral iron supplements, but may recur after drug withdrawal. The disease can be considered as a new possible cause of severe iron deficiency anemia and abdominal pain in children, therefore it is an urgent topic for randomized trials today. The literature review presents data from the analysis of scientific publications of compatriots and

foreign colleagues related to collagen diseases in children, in order to increase awareness and alertness about the pathology.

Key words: collagenous gastritis in children; chronic gastritis; collagenous colitis; microscopic colitis; collagenous sprue; severe iron deficiency anemia in children.

Спектр коллагеновых заболеваний пищеварительного тракта разнообразен и делится на три категории: коллагеновый гастрит (КГ), коллагеновая спру (коллагеновый энтерит — КЭ) и коллагеновый колит (КК) [1]. По данным N. Nyhlin и соавт. (2006), общая годовая заболеваемость коллагеновым колитом во взрослой популяции составляет 4-6 случаев на 100 000 человек, являясь одной из причин хронической диареи у пожилых пациентов [2]. Согласно данным, представленным в исследованиях Timo Kärri и соавт., Changqing Ma и соавт., в педиатрической практике отложение коллагена в субэпителиальном слое слизистой оболочки желудка связывают с развитием коллагенового гастрита [3, 4]. Описаны также случаи изолированных коллагеновых колитов и энтеритов у детей [5, 6], но, как правило, они всегда сочетаются с коллагеновым гастритом.

Примечательно, что 12-летнее исследование случая коллагенового гастрита у женщины, описанного Colletti и соавт., выявило прогрессирующую атрофию желез, кишечную метаплазию, линейную нейроэндокринную гиперплазию и изменения поверхностного эпителия, интерпретируемые как неопределенные для дисплазии [7]. В этом исследовании проводилось динамическое изучение биоптатов слизистой оболочки желудка (в течение 12 лет) девочки, у которой симптомы болезни (боли в эпигастрии, анемия, кровохарканье и гематохезия) впервые появились в возрасте 14 лет. Гистологически в слизистой оболочке тела желудка определялись субэпителиальные коллагеновые полосы толщиной до 75 мкм и воспалительный инфильтрат в большом количестве биоптатов, начиная с момента появления первых симптомов, что подтверждает диагноз «коллагеновый гастрит». Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты с коллагеновым гастритом могут иметь повышенный риск развития нейроэндокринных опухолей желудка и аденокарцином, однако пока такие случаи в литературе не описаны.

Многие исследователи рассматривают КГ как хроническое заболевание с доброкачественным течением. Согласно исследованиям Timo Kärri и соавт., сведений о патогенезе развития КГ и анемии как одной из явных причин обращения данных пациентов за медицинской помощью недостаточно [3]. Однако тяжесть течения анемии, а также возможные рецидивы после прекращения приема препаратов железа представляют необходимость

расширения знаний о патологии среди врачей всех специальностей, в особенности гастроэнтерологов.

Коллагеновый гастрит — редкое желудочно-кишечное заболевание, впервые описанное в 1989 г. Colletti и соавт. у 15-летней девочки с рецидивирующими болями в животе и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [8]. Этот пациент и еще пять случаев впервые отразили Colletti и соавт. в 1998 г. в своей работе [9], чем вызвали особый интерес научного общества к данной проблеме. Анализ научных публикаций зарубежных коллег [3] за период с 1989 по 2020 гг. выявил не более 300 случаев наблюдения коллагенового гастрита, треть которых приходится на детский возраст. Текущая литература по КГ с детским началом состоит в основном из отчетов о клинических случаях, за исключением описания шести серий выборок пациентов (критерий выборки — обнаружение коллагеновой полосы толщиной более 10 мкм в субэпителии слизистой оболочки желудка) и трех гистопатологических исследований с ограниченной клинической информацией и данными последующего наблюдения. Стоит отметить, что знания об эволюции клинических, эндоскопических и гистологических особенностей заболевания с течением времени скудны, а патогенез остается недостаточно изученным.

С этиологической точки зрения наиболее частые причины развития хронического гастрита (такие как токсический, аллергический, эозинофильный гастрит, саркоидоз, гистиоцитоз, ишемический гастрит, хронический гранулематоз и др.) не были зафиксированы у пациентов с коллагеновым гастритом. *Helicobacter pylori*, по-видимому, также не является основополагающей частью патогенеза, и эрадикация возбудителя не улучшала течение коллагенового гастрита.

Исследования Hugh J. Freeman (2005) указывают на то, что в настоящее время неясно, какие триггеры могут привести к отложению коллагена в слизистой оболочке пищеварительного тракта, а также является ли этот механизм побочным продуктом или причиной симптомов. Патофизиологические механизмы повышенного синтеза коллагена в слизистой оболочке желудка на сегодняшний момент в научных публикациях не описаны, однако есть работы, в которых имеются предположительные механизмы отложения коллагена при коллагеновом колите, что, учитывая скудность знаний о том, явля-

ются ли коллагеновые заболевания пищеварительного тракта единым спектром заболеваний, может быть применимо по отношению к коллагеновому гастроэнтериту [10].

D.A. Stampfl и L.S. Friedman в работе по изучению патофизиологических особенностей коллагенового колита [11] высказали гипотезу о том, что вероятным объяснением развития коллагеновых заболеваний может быть синтез коллагена аномальной оболочкой перикрипальных миофибробластов. В этой же работе постулируется, что субэпителиальная полоса коллагена при коллагеновых заболеваниях пищеварительного тракта состоит из коллагена III типа с уменьшенным содержанием коллагена I типа. Коллаген III типа вырабатывается субэпителиальными фибробластами для восстановления слизистой оболочки после воспаления. Базальная мембрана нормального желудочно-кишечного тракта состоит из коллагена IV типа, что свидетельствует о факте повышенного синтеза коллагена не как первичного процесса, а скорее, репаративного [10]. Другие исследователи обнаружили, что коллагеновая полоса при КК состоит преимущественно из тенасцина (гликопротеина внеклеточного матрикса) и коллагена VI типа, а также некоторого количества коллагена III типа [12]. Тенасцин считается маркером пролиферации и миграции мезенхимальных клеток, потому авторы подразумевают высокую текучесть внеклеточного матрикса с образованием незрелого, слабо связанного интерстициального коллагенового матрикса [12]. Коллагеновые нити VI типа помогают соединять клетки и внеклеточный матрикс [12], это может объяснить, почему коллагеновая полоса может как разрушаться, так и одновременно формироваться на других участках слизистой оболочки. При этом экспрессия гликопротеина тенасцина внеклеточного матрикса является преходящей и нередко ограничивается эмбриональным развитием. У эмбриона экспрессия тенасцина происходит в определенных областях, таких как нервный гребень, а затем в местах формирования скелетной ткани. Он повторно экспрессируется в определенных тканях взрослого человека во время нормального и патологического ремоделирования тканей, такого как онкогенез или заживление ран. В данном случае представляется наиболее вероятным, что тенасцин присутствует как часть репаративного процесса после повреждения тканей и воспаления, нежели играет какую-либо этиологическую роль в патогенезе коллагеновых заболеваний пищеварительного тракта [12].

Стоит отметить, что в настоящее время патофизиология заболевания так и остается до конца не изученной. В противовес вышеизложенной гипотезе, гласящей, что повышение синтеза коллагена в

слизистой оболочке пищеварительного тракта является не первичным процессом, а скорее, поствоспалительной реакцией, позднее в исследованиях была выдвинута гипотеза, что субэпителиальное отложение коллагенового и белкового экссудата происходит из-за увеличения проницаемости сосудов [13, 14].

Основываясь на ранее опубликованных отчетах о случаях заболевания, были описаны два фенотипа КК: «детский» и «взрослый» [4]. Неясно, являются ли они частью одного и того же спектра патологии или нет. У детей воспалительные изменения и отложение коллагена в слизистой оболочке обычно ограничиваются желудком [3]. Напротив, форма, возникающая у взрослых, связана с диффузным коллагеновым поражением желудочно-кишечного тракта, чаще коллагеновым колитом и другими аутоиммунными расстройствами, такими как целиакия или сахарный диабет [3]. Отложение коллагена и воспалительная инфильтрация у взрослого контингента может определяться на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные симптомы у взрослых включают боль в животе, обильную диарею без примеси крови в стуле и развитие синдрома мальабсорбции с потерей белка.

В 1998 году Colletti и соавт. также сообщили о первом «взрослом» фенотипе, наблюдаемом у 11-летнего мальчика [9]. В настоящее время зафиксировано несколько случаев «взрослого» фенотипа у педиатрических пациентов [5, 9, 15]. Представлены данные, демонстрирующие случаи возникновения коллагенового гастрита у детей в сочетании с коллагеновым колитом. Например, в сравнительном исследовании Changqing Ma и соавт., опубликованном в 2015 году, был проанализирован 31 случай коллагенового гастрита (из которых 10 случаев — у детей и 21 — у взрослых), описаны их клинические, эндоскопические, патологические и последующие результаты. Как у детей, так и у взрослых наблюдались сходные клинические симптомы, такие как анемия (50 и 35% соответственно), боль в эпигастрии/животе (50 и 45%) и диарея (40 и 55%). Сопутствующие иммунные нарушения были выявлены у 2 (20%) детей и 3 (14%) взрослых [4]. Стоит отметить, что гистологически различий между детьми и взрослыми с проявлением коллагенового гастрита также не выявлено: изменения слизистой оболочки в локализации поражения желудка, средней толщине коллагенового слоя и количестве эозинофилов встречались равнозначно в двух группах исследования. Экстрагастральное коллагеновое поражение также наблюдалось с сопоставимой частотой в каждой когорте (44 и 59%). Информация о последующем наблюдении была доступна о 22 из 31 (71%) пациентов. Несмотря на проводимое медикаментозное лечение, в большинстве

случаев сохранение клинико-гистологической картины наблюдалось у 100% детей и 82% взрослых. Таким образом, было доказано, что значимых клинико-патологических различий между педиатрическими и взрослыми пациентами с коллагеновым гастритом не имеется [4].

ДИАГНОСТИКА

По результатам исследования Timo Käppi и соавт., было отмечено, что при целенаправленном сборе анамнеза о рецидивирующей боли в животе сообщили 6 из 15 детей (45%), хотя в большинстве случаев боль не описывалась как интенсивная или влияющая на повседневную жизнь. Однако у единственного пациента с ассоциированным коллагеновым колитом среди представленных симптомов преобладала рецидивирующая диарея, несмотря на поддерживающую терапию. Среди других клинических проявлений также описаны: изжога и/или дисфагия, тошнота, запор, вздутие живота, недостаточные весо-ростовые прибавки, эпизоды желудочно-кишечных кровотечений, отеки и др. Обобщив данные, можно отметить, что нередко основной жалобой является анемия (например, жалобы на усталость и бледность) в совокупности с желудочно-кишечными симптомами, в том числе железодефицитная анемия, которая в ряде случаев положила начало диагностическому обследованию, явившись случайной находкой, обнаруженной при обращении пациентов за медицинской помощью. Предполагается, что этиологией анемии при КГ является кровопотеря, связанная с повреждением расширенных капилляров, захваченных субэпителиальной коллагеновой полосой. Однако Timo Käppi Wolving и соавт. в исследовании отмечают, что в некоторых случаях клинические и/или эндоскопические признаки желудочного кровотечения у детей с КГ не коррелируют с тяжестью анемии, нередко рецидивирующей на фоне поддерживающей терапии препаратами железа. Авторы предполагают, что дефицит железа у этих пациентов может являться результатом снижения всасывания железа из-за гипохлоргидрии желудка или других механизмов, и данный вопрос требует дальнейшего изучения [3].

В публикации Lee Yeoun Joo и соавт. продемонстрированы клинические случаи, описывающие эндоскопическую картину коллагенового гастрита у детей, представленную характерной узловатостью и множественными полиповидными разрастаниями на фоне бледной слизистой оболочки. По сравнению с другими сопутствующими заболеваниями желудка, при которых «узелки» однородны по размеру и в основном находятся в антральном отделе (например, *H. pylori*-ассоциированный гастрит), узелки при КГ в большинстве случаев имеют более

неправильную форму и располагаются в слизистой оболочке тела желудка, а не антрального отдела. Подобные изменения слизистой оболочки желудка часто наблюдаются в общей практике эндоскопических процедур и описываются как нодулярный или узелковый гастрит (НГ). Следовательно, необходимо проводить различие между основными заболеваниями, которые могут проявляться сходным образом, когда при эндоскопии обнаруживается узловатый рисунок слизистой оболочки желудка. Сообщается, что эндоскопические результаты КГ варьируют в зависимости от возраста: от нормальной слизистой оболочки до диффузной эритемы слизистой оболочки желудка, эрозий, желудочных кровоизлияний, узловатости и полиповидных разрастаний [16].

Гистологически узелки при нодулярном гастрите чаще представляют собой скопления лимфоидных фолликулов или злокачественных клеток, например при лимфоме, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка. Между тем, узелки при коллагеновом гастрите представлены скорее участком слизистой оболочки с нормальной архитектурой, окруженной «вдавленной» репаративной атрофированной слизистой оболочкой с субэпителиальными отложениями коллагена, создавая тем самым характерный узловатый вид. Исходя из имеющихся данных научных публикаций, максимальная толщина субэпителиальных отложений коллагена на момент постановки диагноза варьирует и находится в пределах 15–100 мкм. Более того, гистологически у большинства пациентов наблюдается клеточная инфильтрация слизистой оболочки желудка с высоким содержанием эозинофилов (≥ 30 эозинофилов/поле высокой мощности). Напротив, интраэпителиальный лимфоцитоз (> 25 поверхностных интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиальных клеток) наблюдается значительно реже [3].

ЛЕЧЕНИЕ

На данный момент не существует эффективных и стандартизованных методик лечения пациентов с коллагеновым гастритом. Например, при анализе публикаций были отмечены случаи применения широкого спектра лекарственных средств, среди которых отмечаются глюкокортикостероиды (Будесонид), антимагнетолиты (Метотрексат), H_1 -гистаминоблокаторы (Ранитидин), ингибиторы протонной помпы (Омепразол), синтетический аналог простагландина E_1 (Мизопростол), гастропротекторы (Сукральфат), препараты 5-аминосалициловой кислоты (Месалазин) [17, 18]. Из немедикаментозных методов лечения отметим пример успешного лечения коллагенового гастрита у мальчика 13 лет, находящегося на безглютеновой диете

с уменьшением клинической симптоматики через месяц и разрешением через 6 недель от старта лечения [19].

Стоит подчеркнуть, анализ публикаций не приводит убедительных данных о стойком улучшении эндоскопической и гистологической картины в виде рассасывания или значимого уменьшения субэпителиальных отложений коллагена даже на фоне проводимой терапии. Таким образом, отсутствие ожидаемого эффекта на какое-либо конкретное вмешательство, кроме клинического улучшения на фоне приема препаратов железа, представленного в большинстве публикаций, а также опубликованные сообщения о спонтанном клиническом разрешении симптомов без медикаментозного лечения поднимают вопрос о дальнейшем поиске адекватной терапии заболевания, проведения рандомизированных клинических исследований для выбора научно обоснованного стандарта лечения данного заболевания. Ввиду этого в настоящее время такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении, контроле симптомов, особенно анемии, тестировании на различные аутоиммунные и иммуноопосредованные заболевания. По-видимому, необходим контроль эндоскопической картины слизистой оболочки желудка, так как нельзя забывать о потенциально возможной злокачественной гиперплазии эндокринных клеток с развитием аденокарциномы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gopal P., McKenna B.J. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Arch Pathol*

Lab Med. 2010; 134(10): 1485–9. DOI: 10.5858/2010-0295-CR.1. PMID: 20923305.

2. Nyhlin N., Wickbom A., Montgomery S.M. et al. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(9): 963–72. DOI: 10.1111/apt.12685. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24612051.
3. Käppi T., Wanders A., Wolving M. et al. Collagenous Gastritis in Children: Incidence, Disease Course, and Associations With Autoimmunity and Inflammatory Markers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020; 11(8): e00219. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000219. PMID: 32955189; PMCID: PMC7431242.
4. Ma C., Park J.Y., Montgomery E.A. et al. A Comparative Clinicopathologic Study of Collagenous Gastritis in Children and Adults: The Same Disorder With Associated Immune-mediated Diseases. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(6): 802–12. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000441. PMID: 25871617.
5. Jimbo K., Aoyagi Y., Tanaka M. et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant. *Pediatrics International.* 2015; 57(1): e18–22. DOI:10.1111/ped.12506.
6. Almadhoun O.F., Katzman P.J., Rossi T. Collagenous colitis associated with protein losing enteropathy in a toddler. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014; 2014: 209624. DOI: 10.1155/2014/209624. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25221677; PMCID: PMC4158112.
7. Winslow J.L., Trainer T.D., Colletti R.B. Collagenous gastritis: A long-term follow-up with the development of endocrine cell hyperplasia, intestinal metaplasia, and epithelial changes indeterminate for dysplasia. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 753–8.
8. Colletti R.B., Trainer T.D. Collagenous gastritis. *Gastroenterology.* 1989; 97(6): 1552–5. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90403-4. PMID: 2583419.
9. Colletti R.B., Cameron D.J., Hassall E.G. et al. Collagenous gastritis: An international puzzle. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 540.
10. Ianiro G., Cammarota G., Valerio L. et al. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(43): 6206–15. DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6206. PMID: 23180940; PMCID: PMC3501768.
11. Stampfl D.A., Friedman L.S. Collagenous colitis: pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci.* 1991; 36(6): 705–11. DOI: 10.1007/BF01311225. PMID: 2032511.
12. Ulrich S., Wagner U., Wegmann W. Tenascin: a simple tool in the diagnosis of collagenous colitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999; 129(38): 1363–7. German. PMID: 10536801.
13. Vesoulis Z., Lozanski G., Ravichandran P. et al. Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol.* 2000; 13: 591–6.
14. Hijaz N.M., Septer S.S., Degaetano J., Attard T.M. Clinical outcome of pediatric collagenous gastritis: case series and review of literature. *World J Gastro-*

- enterol. 2013; 19(9): 1478–84. DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1478. PMID: 23538318; PMCID: PMC3602509.
15. Matta J., Alex G., Cameron D.J.S. et al. Pediatric collagenous gastritis and colitis: A case series and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 328–34.
 16. Lee Yeoun Joo, Lee Mijeong, Kim Dae-joong. et al. Three case reports of collagenous gastritis in children: Lessons for an endoscopic and histologic approach to mucosal nodularity of the stomach. *Medicine.* 2019; 98(11): e14870. DOI: 10.1097/MD.00000000000014870.
 17. Beinvoogl B.C., Goldsmith J.D., Arumugam R. Pediatric Collagenous Gastroenterocolitis Successfully Treated with Methotrexate. *Case Rep Pediatr.* 2020; 2020: 1929581. DOI: 10.1155/2020/1929581. PMID: 32181040; PMCID: PMC7060430.
 18. Rosell-Camps A., Riera-Llodrá J.M., Colom-Seguí M. et al. Collagenous gastritis in the pediatric age. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107(5): 313–5. PMID: 25952808.
 19. Bajwa R.U., Joshi A., Heikenen J.B. Successful treatment of collagenous gastritis in a child with a gluten-free diet. *WMJ.* 2015; 114: 271–3.
 20. Westerlind H., Mellander M.R., Bresso F. et al. Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut.* 2017; 66: 421–8.
 21. Beinvoogl B.C., Goldsmith J.D., Verhave M. Pediatric Collagenous Gastritis: Clinical and Histologic Outcomes in a Large Pediatric Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 73(4): 513–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003212. PMID: 34173792.
 22. Blackmore C., Leach M. Collagenous Gastritis: A Cause of Pediatric Iron Deficiency Anemia. *ACG Case Rep J.* 2023; 10(2): e01000. DOI: 10.14309/crj.0000000000001000. PMID: 36891181; PMCID: PMC9988283.
 23. Çakar S., Çakır Y. Iron deficiency is not always innocent in childhood: a rare diagnosis of collagenous gastritis. *Turk J Pediatr.* 2022; 64(1): 147–51. DOI: 10.24953/turkjpmed.2021.556. PMID: 35286043.
 24. Kamimura K., Kobayashi M., Sato Y. et al. Collagenous gastritis: review. *World J Gastrointest Endosc.* 2015; 7(3): 265–73.
 25. Nielsen O.H., Riis L.B., Danese S. et al. Proximal collagenous gastroenteritides: clinical management. A systematic review. *Ann Med.* 2014; 46: 311–7.
 26. Arnason T., Brown I.S., Goldsmith J.D. et al. Collagenous gastritis: A morphologic and immunohistochemical study of 40 patients. *Mod Pathol.* 2015; 28: 533–44.
 27. Kori M., Cohen S., Levine A. et al. Collagenous gastritis: a rare cause of abdominal pain and iron-deficiency anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(5): 603–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31803cd545. PMID: 18030241.
 28. Koide T., Mochizuki T., Kawai N. et al. Collagenous gastroduodenitis with recurrent gastric ulcer in 12-year-old girl. *Pediatr Int.* 2015; 57: 754–7.
 29. Appelman M.H., de Meij T.G., Neefjes-Borst E.A. et al. Spontaneous gastric perforation in a case of collagenous gastritis. *APSP J Case Rep.* 2016; 7: 7.
 30. Suskind D., Wahbeh G., Murray K. et al. Collagenous gastritis, a new spectrum of disease in pediatric patients: Two case reports. *Cases J.* 2009; 2: 7511.

REFERENCES

1. Gopal P., McKenna B.J. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134(10): 1485–9. DOI: 10.5858/2010-0295-CR.1. PMID: 20923305.
2. Nyhlin N., Wickbom A., Montgomery S.M. et al. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(9): 963–72. DOI: 10.1111/apt.12685. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24612051.
3. Käppi T., Wanders A., Wolving M. et al. Collagenous Gastritis in Children: Incidence, Disease Course, and Associations With Autoimmunity and Inflammatory Markers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020; 11(8): e00219. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000219. PMID: 32955189; PMCID: PMC7431242.
4. Ma C., Park J.Y., Montgomery E.A. et al. A Comparative Clinicopathologic Study of Collagenous Gastritis in Children and Adults: The Same Disorder With Associated Immune-mediated Diseases. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(6): 802–12. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000441. PMID: 25871617.
5. Jimbo K., Aoyagi Y., Tanaka M. et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant. *Pediatrics International.* 2015; 57(1): e18–22. DOI:10.1111/ped.12506.
6. Almadhoun O.F., Katzman P.J., Rossi T. Collagenous colitis associated with protein losing enteropathy in a toddler. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014; 2014: 209624. DOI: 10.1155/2014/209624. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25221677; PMCID: PMC4158112.
7. Winslow J.L., Trainer T.D., Colletti R.B. Collagenous gastritis: A long-term follow-up with the development of endocrine cell hyperplasia, intestinal metaplasia, and epithelial changes indeterminate for dysplasia. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 753–8.
8. Colletti R.B., Trainer T.D. Collagenous gastritis. *Gastroenterology.* 1989; 97(6): 1552–5. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90403-4. PMID: 2583419.
9. Colletti R.B., Cameron D.J., Hassall E.G. et al. Collagenous gastritis: An international puzzle. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 540.
10. Ianiro G., Cammarota G., Valerio L. et al. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(43): 6206–15. DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6206. PMID: 23180940; PMCID: PMC3501768.

11. Stampfl D.A., Friedman L.S. Collagenous colitis: pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci.* 1991; 36(6): 705–11. DOI: 10.1007/BF01311225. PMID: 2032511.
12. Ulrich S., Wagner U., Wegmann W. Tenascin: a simple tool in the diagnosis of collagenous colitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999; 129(38): 1363–7. German. PMID: 10536801.
13. Vesoulis Z., Lozanski G., Ravichandran P. et al. Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol.* 2000; 13: 591–6.
14. Hijaz N.M., Septer S.S., Degaetano J., Attard T.M. Clinical outcome of pediatric collagenous gastritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(9): 1478–84. DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1478. PMID: 23538318; PMCID: PMC3602509.
15. Matta J., Alex G., Cameron D.J.S. et al. Pediatric collagenous gastritis and colitis: A case series and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 328–34.
16. Lee Yeoun Joo, Lee Mijeong, Kim Dae-joong. et al. Three case reports of collagenous gastritis in children: Lessons for an endoscopic and histologic approach to mucosal nodularity of the stomach. *Medicine.* 2019; 98(11): e14870. DOI: 10.1097/MD.00000000000014870.
17. Beinvogl B.C., Goldsmith J.D., Arumugam R. Pediatric Collagenous Gastroenterocolitis Successfully Treated with Methotrexate. *Case Rep Pediatr.* 2020; 2020: 1929581. DOI: 10.1155/2020/1929581. PMID: 32181040; PMCID: PMC7060430.
18. Rosell-Camps A., Riera-Llodrá J.M., Colom-Segui M. et al. Collagenous gastritis in the pediatric age. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107(5): 313–5. PMID: 25952808.
19. Bajwa R.U., Joshi A., Heikenen J.B. Successful treatment of collagenous gastritis in a child with a gluten-free diet. *WMJ.* 2015; 114: 271–3.
20. Westerlind H., Mellander M.R., Bresso F. et al. Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut.* 2017; 66: 421–8.
21. Beinvogl B.C., Goldsmith J.D., Verhave M. Pediatric Collagenous Gastritis: Clinical and Histologic Outcomes in a Large Pediatric Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 73(4): 513–9. DOI: 10.1097/MPG.00000000000003212. PMID: 34173792.
22. Blackmore C., Leach M. Collagenous Gastritis: A Cause of Pediatric Iron Deficiency Anemia. *ACG Case Rep J.* 2023; 10(2): e01000. DOI: 10.14309/crj.0000000000001000. PMID: 36891181; PMCID: PMC9988283.
23. Çakar S., Çakır Y. Iron deficiency is not always innocent in childhood: a rare diagnosis of collagenous gastritis. *Turk J Pediatr.* 2022; 64(1): 147–51. DOI: 10.24953/turkjped.2021.556. PMID: 35286043.
24. Kamimura K., Kobayashi M., Sato Y. et al. Collagenous gastritis: review. *World J Gastrointest Endosc.* 2015; 7(3): 265–73.
25. Nielsen O.H., Riis L.B., Danese S. et al. Proximal collagenous gastroenteritides: clinical management. A systematic review. *Ann Med.* 2014; 46: 311–7.
26. Arnason T., Brown I.S., Goldsmith J.D. et al. Collagenous gastritis: A morphologic and immunohistochemical study of 40 patients. *Mod Pathol.* 2015; 28: 533–44.
27. Kori M., Cohen S., Levine A. et al. Collagenous gastritis: a rare cause of abdominal pain and iron-deficiency anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(5): 603–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31803cd545. PMID: 18030241.
28. Koide T., Mochizuki T., Kawai N. et al. Collagenous gastroduodenitis with recurrent gastric ulcer in 12-year-old girl. *Pediatr Int.* 2015; 57: 754–7.
29. Appelman M.H., de Meij T.G., Neeffjes-Borst E.A. et al. Spontaneous gastric perforation in a case of collagenous gastritis. *APSP J Case Rep.* 2016; 7: 7.
30. Suskind D., Wahbeh G., Murray K. et al. Collagenous gastritis, a new spectrum of disease in pediatric patients: Two case reports. *Cases J.* 2009; 2: 7511.

УДК [616.379-008.64-06+616.153.284+616.89]-053.2/6
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.40.20.008

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

© Юрий Станиславович Александрович¹, Дмитрий Олегович Иванов¹,
Константин Викторович Пшениснов¹, Дмитрий Владимирович Прометной²,
Владимир Владимирович Копылов³, Петр Андреевич Муратов⁴,
Лилия Викторовна Дитковская¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». 119571, г. Москва, Ленинский пр., 117

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

⁴ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса. 190961, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 8

Контактная информация:

Константин Викторович Пшениснов — д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1113-5296 SPIN: 8423-4294

Для цитирования: Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В., Прометной Д.В., Копылов В.В., Муратов П.А., Дитковская Л.В. Интенсивная терапия осложнений сахарного диабета у детей // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 82–91. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.40.20.008>

Поступила: 20.12.2023

Одобрена: 10.01.2024

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. *Введение.* Осложнения сахарного диабета являются одними из наиболее распространенных жизнеугрожающих состояний в педиатрической практике. *Цель исследования* — анализ современных принципов интенсивной терапии диабетического кетоацидоза (ДКА) и гиперосмолярной гипергликемической комы (ГГК) у детей. *Результаты.* Продемонстрированы особенности волемической нагрузки и инсулинотерапии, особое внимание уделено профилактике и коррекции внутричерепной гипертензии, лечению отека головного мозга. Отмечена необходимость предотвращения резких колебаний осмолярности плазмы крови, своевременной и поэтапной коррекции водно-электролитных нарушений. *Заключение.* Основой успешного лечения осложнений сахарного диабета у детей является ранняя диагностика и коррекция системной гипоперфузии, предотвращение церебральной ишемии и внутричерепной гипертензии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; осложнения; дети; диабетический кетоацидоз; интенсивная терапия.

INTENSIVE CARE OF COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

© Yuri S. Aleksandrovich¹, Dmitry O. Ivanov¹, Konstantin V. Pshenisnov¹,
Dmitry V. Prometnoy², Vladimir V. Kopylov³, Petr A. Muratov⁴,
Liliya V. Ditkovskaya¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Russian Children's Clinical Hospital of the «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov». Leninsky pr., 117, Moscow, Russian Federation, 119571

³ V.A. Almazov National Medical Research Center. Str. Akkuratova, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁴ Children's city versatile clinical center of high medical technologies of K.A. Raikhfus. Ligovsky pr., 8, Saint Petersburg, Russian Federation, 190961

Contact information:

Konstantin V. Pshenisnov — Doctor of Medical Sciences, Professor of anesthesiology and intensive care and emergency pediatrics postgraduate education. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1113-5296 SPIN: 8423-4294

For citation: Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV, Prometnoy DV, Kopylov VV, Muratov PA, Ditkovskaya LV. Intensive care of complications of diabetes mellitus in children. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):82-91. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.40.20.008>

Received: 20.12.2023

Revised: 10.01.2024

Accepted: 25.01.2024

Abstract. *Introduction.* Complications of diabetes mellitus are one of the most common life-threatening conditions in pediatric practice. The *aim of the study* was to analyze modern principles of intensive therapy of diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperosmolar hyperglycemic coma (HHC) in children. *Results.* The peculiarities of volumetric load and insulin therapy were demonstrated, special attention was paid to prevention and correction of intracranial hypertension, treatment of cerebral edema. The necessity of prevention of sharp fluctuations of blood plasma osmolality, timely and step-by-step correction of water-electrolyte disorders was noted. *Conclusion.* The basis of successful treatment of diabetes mellitus complications in children is early diagnosis and correction of systemic hypoperfusion, prevention of cerebral ischemia and intracranial hypertension.

Key words: type 1 diabetes mellitus; complications; children; diabetic ketoacidosis; intensive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее тяжелых системных заболеваний детского возраста, при котором риск развития жизнеугрожающих состояний крайне высок, при этом наиболее опасными из них являются диабетический кетоацидоз, гипергликемическая гиперосмолярная кома и гипогликемия, поскольку именно они могут привести к тяжелому неврологическому дефициту [1, 2].

Частота диабетического кетоацидоза (ДКА) у детей при сахарном диабете 1-го типа в развитых странах с достаточными ресурсами системы здравоохранения составляет 1–10% в год, при этом приблизительно у 30% пациентов он является первым проявлением сахарного диабета [3]. Риск развития ДКА наиболее высок у детей первых двух лет жизни и у девочек-подростков, особенно из социально неблагополучных семей [4]. Высокая вероятность развития диабетического кетоацидоза у пациентов раннего возраста обусловлена отсутствием своевременности и поздней диагностикой СД, в то время как основной причиной декомпенсации СД у подростков является низкий уровень приверженности лечению [4, 5].

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — самая распространенная причина летальных исходов при СД у детей, частота которых составляет около 2–5%. Необратимое поражение центральной нервной системы (ЦНС) у детей с ДКА является следствием отека головного мозга, риск развития которого составляет около 1–1,2%, а показатели смертности при рефрактерной внутричерепной гипертензии достигают 20–25% [6]. Тяжелый неврологический дефицит наблюдается более чем у 35% выживших пациентов.

Чаще всего причиной развития отека головного мозга являются выраженные метаболические нарушения с повреждением основных путей метаболизма, однако в ряде случаев прогрессирование внутричерепной гипертензии имеет четкую корреляционную связь с особенностями проводимой терапии, которая может быть достаточно агрессивной и впоследствии стать причиной ухудшения состояния пациента [1, 2, 4–6].

К наиболее редким осложнениям ДКА относят острый респираторный дистресс-синдром, рабдомиолиз и острую почечную недостаточность.

К. Lah Tomulić и соавт. (2022), оценив эпидемиологию ДКА у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) за последние 10 лет, продемонстрировали, что кетоацидоз как первое проявление СД 1-го типа имел место у 24,7% детей. Дегидратация средней и тяжелой степени тяжести отмечена у 76% при поступлении, у 5,2% пациентов развился отек головного мозга, один ребенок умер [7].

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности и клинической значимости рассматриваемой проблемы, поскольку своевременная диагностика и адекватная интенсивная терапия осложнений СД у детей позволит существенно улучшить не только результаты лечения, но и исход заболевания.

Диабетический кетоацидоз — острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови, появлением их в моче и развитием метаболического ацидоза, при различной степени нарушения сознания или без нее, требующая экстренной госпитализации больного [4].

Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, критериями диагностики ДКА у детей являются концентрация глюкозы в крови более 11 ммоль/л, рН крови ниже 7,30, концентрация бикарбоната (HCO_3^-) менее 15 ммоль/л, повышение анионного интервала и наличие кетоза (концентрация β -гидроксипутирата в крови >3 ммоль/л) или кетонурия (умеренная или выраженная). Клиническими проявлениями ДКА являются слабость, тошнота, рвота, боль в животе, полидипсия, полиурия, полифагия, угнетение сознания, дыхание Куссмауля и запах ацетона изо рта. В зависимости от выраженности клинической картины ДКА выделяют три его стадии (табл. 1).

Дифференциальную диагностику ДКА необходимо проводить с гиперосмолярной гипергликемической комой, возникающей при СД 2-го типа, хотя у детей она встречается крайне редко (табл. 2).

Таблица 1. Степени тяжести диабетического кетоацидоза

Table 1. Degrees of severity of diabetic ketoacidosis

Клинические рекомендации Российской Федерации / Clinical Recommendations of the Russian Federation			
Степень тяжести / Degree of severity	pH		HCO ₃ , ммоль/л / HCO ₃ , mmol/l
Легкая / Mild	<7,3		<15
Средняя / Moderate	<7,2		<10
Тяжелая / Severe	<7,1		<5
<i>Педиатрия по Нельсону / Nelson Textbook of Pediatrics</i>			
Степень тяжести / Degree of severity	pH	pCO ₂ , мэкв/л / pCO ₂ , mEq/l	Клинические признаки / Clinical signs
Легкая / Mild	7,25–7,35	16–20	Пациент ориентирован, может быть возбужденным или вялым / Orient, alert but fatigued
Средняя / Moderate	7,15–7,25	10–15	Дыхание Куссмауля, пациент сонлив, но приходит в ясное сознание при стимуляции / Kussmaul respiration, oriented but sleepy, arousable
Тяжелая / Severe	<7,15	<10	Дыхание Куссмауля или брадипноэ, угнетение сознания вплоть до комы / Kussmaul or depression respirations, sleepy to depressed sensorium to coma

Таблица 2. Дифференциальная диагностика диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной гипергликемической комы

Table 2. Differential diagnosis of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic coma

Лабораторные критерии / Laboratory criteria	Диабетический кетоацидоз / Diabetic ketoacidosis	Гиперосмолярная кома / Hyperosmolar hyperglycemic coma
Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л / Glucose, mmol/l	>13,9	33,3
pH артериальной крови / pH arterial blood	<7,3	>7,3
Бикарбонат, ммоль/л / Bicarbonate, mmol/l	<15	>15
Осмолярность, мОсм/кг / Osmolarity, mOsm/kg	<320	>330
Кетонурия / Ketonuria	+++	±
Анионный градиент / Anion gap	>12	<12

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза включает в себя следующие обязательные компоненты: устранение явлений шока при его наличии, поэтапная коррекция дегидратации и электролитных нарушений, купирование кетоацидоза и гипергликемии, профилактика и лечение отека головного мозга. С этой целью используются инфузионная и инсулинотерапия. Алгоритм интенсивной терапии ДКА с учетом имеющихся рекомендаций представлен на рисунке 1.

Сразу же после верификации диагноза ДКА и поступления пациента в ОРИТ показано обеспечение сосудистого доступа. При наличии признаков

гиповолемического шока (тахикардия, артериальная гипотензия, снижение температуры дистальных отделов конечностей) показана волевическая нагрузка. С этой целью используют 0,9% раствор хлорида натрия в объеме 10–20 мл/кг за 10–30 минут. Время введения болюса и его объем определяют в зависимости от степени компенсации гемодинамических нарушений [8]. При декомпенсированном шоке весь расчетный объем вводится максимально быстро. При отсутствии эффекта болюсное введение 0,9% раствора хлорида натрия можно повторить. Использование коллоидных растворов в качестве плазмозаменителей категорически противопоказано в связи с их побочными эффектами.

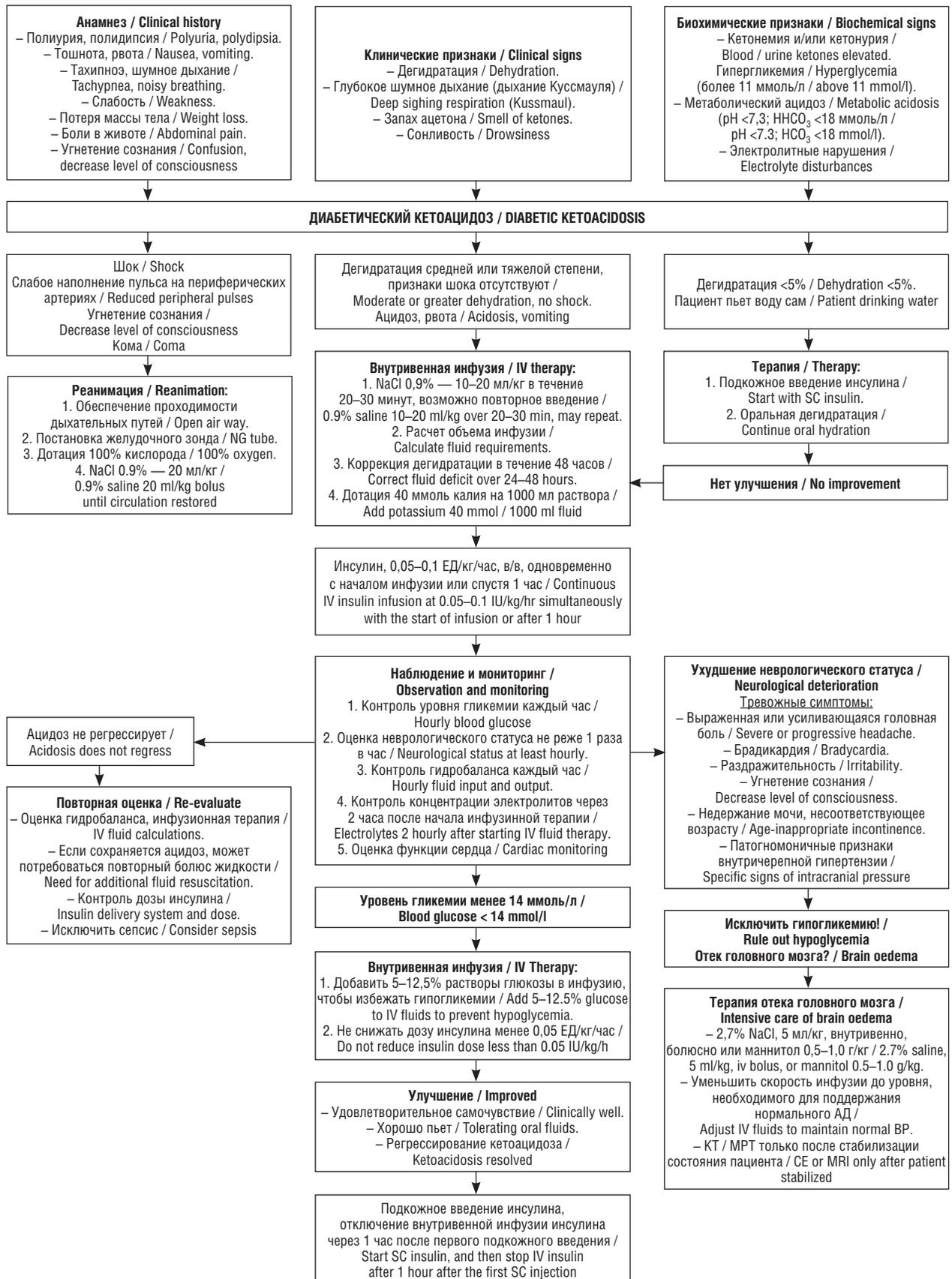


Рис. 1. Алгоритм интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей
Fig. 1. Algorithm of intensive care of diabetic ketoacidosis in children

При стабильных показателях частоты сердечных сокращений и артериального давления показано проведение инфузионной терапии, включающей в себя дотацию жидкости в объеме возрастной потребности и возмещение дефицита с учетом текущих патологических потерь. Степень дегидратации оценивается на основании клинико-лабораторного обследования, основные характеристики которого представлены в таблице 3.

Приблизительная скорость введения жидкости и потребность в электролитах представлена в таблице 4.

Препаратом первой линии для инфузии является раствор натрия хлорида или любой сбалансированный полиионный раствор при отсутствии клинически значимой гиперкалиемии. Концентрация раствора натрия хлорида (0,9% или 0,45%) подбирается в зависимости от концентрации натрия в плазме крови. При нормонатриемии используется 0,9%, а при гипернатриемии ($Na^+ > 150$ ммоль/л) — 0,45% раствор, хотя целесообразность его назначения признается далеко не всеми авторами. При наличии гипонатриемии следует рассчитать истинную концентрацию натрия в плазме крови с учетом уровня гликемии:

$$[Na^+] = [Na^+] + \frac{[\text{Глюкоза в крови}] - 5,6}{5,6} \cdot 1,6.$$

Применение гипертонических растворов при гипонатриемии у пациентов с ДКА категорически противопоказано! Препаратом выбора в данной ситуации является 0,9% раствор натрия хлорида.

При снижении концентрации глюкозы на 1 ммоль/л концентрация натрия в плазме крови должна увеличиваться на 1,6 ммоль. **Снижение концентрации натрия в динамике на фоне ги-**

пергликемии — признак прогрессирования отека головного мозга!

Возмещение дефицита жидкости должно осуществляться в течение не менее чем 24–36 часов, а при высоком риске развития отека головного мозга — 48 часов, поскольку более быстрое устранение дегидратации может стать причиной резкого снижения осмолярности плазмы крови и прогрессирования внутрочерепной гипертензии. Темп снижения осмолярности плазмы крови не должен превышать 1,5–2,0 мОсм/час.

Обязательным компонентом инфузионной программы является дотация калия с целью восполнения его дефицита и профилактики развития нарушений ритма сердца (табл. 4).

Препараты калия назначаются только после устранения выраженных проявлений гиповолемии, при наличии адекватного диуреза и концентрации K^+ сыворотки крови менее 5,0 ммоль/л [9]. Необходимо отметить, что при ДКА потребность в калии составляет не менее 150% от возрастной потребности: 1,5–3,0 мэкв/кг в сутки.

При нормокалиемии (4–6 ммоль/л) калий назначается из расчета 40 мэкв в одном литре инфузионного раствора, а при гипокалиемии — 60 мэкв/л.

Таблица 3. Оценка степени тяжести дегидратации у детей с диабетическим кетоацидозом

Table 3. Assessing the severity of dehydration in children with diabetic ketoacidosis

Степень тяжести / Degree of severity	Степень дегидратации / Degree of dehydration
Легкая, средняя степень / Mild, moderate	5% от массы тела / 5% of body weight
Тяжелая / Severe	10% от массы тела / 10% of body weight

Таблица 4. Потребность в жидкости и электролитах при диабетическом кетоацидозе [5]

Table 4. Fluid and electrolyte requirements in diabetic ketoacidosis [5]

Компонент / Component	Потери при ДКА, ЕД/кг / Average (range) losses per kg	Возрастная суточная потребность / 24-hour maintenance requirements	
		<10 кг / kg	100 мл/кг / 100 ml/kg
Вода / Water	70 (30–100) мл/ml	11–20 кг / kg	1000 мл + 50 мл/кг на каждый кг после 10 кг веса / 1000 ml + 50 ml/kg/24 h for each kg from 11 to 20
		>20 кг / kg	1500 мл + 20 мл/кг на каждый кг после 20 кг веса / 1500 ml + 20 ml/kg/24 h for each kg >20
Натрий / Sodium	6 (5–13) ммоль / mmol	2–4 ммоль / mmol	
Калий / Potassium	5 (3–6) ммоль / mmol	2–3 ммоль / mmol	
Хлор / Chloride	4 (3 – 9) ммоль / mmol	2–3 ммоль / mmol	
Фосфор / Phosphate	0,5–2,5 ммоль / mmol	1–2 ммоль / mmol	

При наличии гипокалиемии тяжелой степени (концентрация калия в крови менее 3,0 ммоль/л) растворы калия назначаются в дозе 0,5 ммоль/кг в час в течение одного часа с последующей оценкой уровня калия в крови.

При снижении концентрации глюкозы в крови до 14–17 ммоль/л в инфузию должны быть добавлены 5 или 10% растворы глюкозы на фоне инсулинотерапии, при этом лучше всего использовать концепцию «двух пакетов». Суть концепции заключается в том, что каждый из этих пакетов содержит одинаковое количество электролитов, но только в один из них добавлена глюкоза. Методика позволяет более быстро, экономично и точно корректировать дозу вводимой глюкозы, которая титруется исходя из ее концентрации в крови. Такой подход позволяет предотвратить развитие гипогликемии, несмотря на постоянную потребность в инсулине [10].

Как недостаточное, так и избыточное введение жидкости может стать причиной значительного увеличения или уменьшения осмолярности плазмы крови и прогрессирования внутричерепной гипертензии [4, 5, 11].

На фоне восстановления объема циркулирующей крови и стабилизации показателей гемодинамики обязательно проведение инсулинотерапии в стартовой дозе 0,05–0,1 ЕД/кг в час до регрессирования кетоацидоза [5, 12, 13]. Инсулин назначается сразу после введения болюса жидкости или одновременно с началом инфузионной терапии. У пациентов с ДКА следует использовать только препараты инсулина короткого действия (Новорапид, Актрапид НМ и др.). Фармакокинетика инсулинов короткого действия представлена в таблице 5.

До регрессирования явлений кетоацидоза использовать дозу инсулина менее 0,05 ЕД/кг в час не следует, при этом оптимальный уровень глюкозы в крови следует поддерживать путем инфузии 5 или 10% растворов глюкозы.

Главная задача при лечении пациентов с ДКА — не устранение гипергликемии, а ликвидация явлений кетоацидоза [11].

Болюсное внутривенное и подкожное введение инсулина при ДКА категорически противопоказано. Доза инсулина и скорость введения растворов для инфузии подбираются таким образом, чтобы темп снижения глюкозы в крови не превышал 5,0 ммоль/л в час, хотя оптимальная скорость снижения составляет 2 ммоль/л в час. При отсутствии эффекта от проводимой инсулинотерапии в течение двух часов доза инсулина может быть увеличена до 0,15 ЕД/кг в час, но это является крайней мерой, которая может быть использована только как исключение из правила.

После полного устранения явлений кетоацидоза показан осмотр ребенка эндокринологом с це-

лью решения вопроса о возможности перехода на подкожное введение инсулина.

При проведении инфузионной и инсулинотерапии следует избегать резких скачков уровня глюкозы в крови и гипогликемии, поскольку как значительное уменьшение, так и повышение осмолярности плазмы крови может стать причиной прогрессирования внутричерепной гипертензии [4, 5, 11].

На фоне введения жидкости и инсулина может отмечаться значительное снижение осмолярности плазмы крови с одновременным ее повышением внутри клеточных структур ЦНС, что является одним из факторов, который может привести или усугубить уже имеющийся отек головного мозга [11].

Быстрое снижение концентрации глюкозы в плазме крови также может способствовать развитию отека головного мозга у пациентов с ДКА. В частности, это может стать причиной уменьшения осмолярности плазмы крови и перемещения жидкости в структуры ЦНС, поэтому следует поддерживать уровень глюкозы в плазме крови в диапазоне 8–12 ммоль/л [4, 5, 11].

Наиболее спорным вопросом интенсивной терапии диабетического кетоацидоза является назначение раствора натрия гидрокарбоната с целью коррекции метаболического ацидоза [4–6].

По мнению многих авторов, именно назначение натрия гидрокарбоната является основным фактором риска развития отека головного мозга при ДКА. Они полагают, что на фоне инфузии раствора натрия гидрокарбоната развивается вторичная гипоксемия нейронов ЦНС, что обусловлено сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина [6].

Как при ацидозе, так и при алкалозе отмечается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина, причем именно при алкалозе имеет место сдвиг влево, что характеризуется повышением сродства гемоглобина к кислороду, при этом гемоглобин очень быстро насыщается кислородом в легких и крайне

Таблица 5. Фармакокинетика инсулинов короткого действия

Table 5. Pharmacokinetics of short-acting insulins

Характеристика / Characterization	Описание / Description
Начало действия / Start of action	Через 20–30 минут от начала инфузии / After 20–30 minutes from the beginning of infusion
Максимум действия / Maximum action	Через 2,5–3,5 часа / After 2.5–3.5 hours
Продолжительность действия / Duration of action	6–8 часов / 6–8 hours

плохо отдает его тканям, что всегда является неблагоприятным признаком и свидетельствует о выраженных нарушениях оксигенации. Даже увеличение содержания кислорода в крови не приводит к улучшению оксигенации тканей, что необходимо учитывать при развитии отека головного мозга и проведении ИВЛ у пациентов с ДКА. В нескольких работах было показано, что введение раствора натрия гидрокарбоната сопровождается, кроме того, и парадоксальным ацидозом цереброспинальной жидкости, что послужило основанием для негативного отношения большинства исследователей к использованию раствора соды у пациентов с ДКА [6]. Раствор натрия гидрокарбоната крайне опасен у пациентов с диабетическим кетоацидозом и может использоваться только при высокой вероятности развития депрессии миокарда на фоне имеющегося метаболического ацидоза [2, 6, 11, 14, 15].

В большинстве клинических сценариев при проведении адекватной инфузионной и инсулинотерапии явления кетоацидоза постепенно регрессируют, но в ряде случаев может сохраняться декомпенсированный метаболический ацидоз, при котором может быть целесообразно назначение раствора натрия гидрокарбоната из расчета 0,5–1,0 мэкв/кг за 30–60 минут. Мы, как и большинство других авторов, полагаем, что назначение раствора натрия гидрокарбоната может быть оправданно только при наличии декомпенсированного метаболического ацидоза (рН <7,1) и высоком риске развития острой депрессии миокарда [11, 14, 15]. Имеется небольшой опыт коррекции метаболического ацидоза и гипергликемии у детей с ДКА с использо-

ванием инфузионных растворов, содержащих сукцинат [16].

В ряде случаев даже на фоне адекватной инфузионной и инсулинотерапии отмечается прогрессирование внутричерепной гипертензии и клинической симптоматики отека головного мозга, критерии диагностики которого представлены в таблице 6.

При прогрессировании отека головного мозга на фоне ДКА обязательными компонентами терапии являются ограничение объема вводимой жидкости, назначение осмотических диуретиков, интубация трахеи и перевод пациента на инвазивную искусственную вентиляцию легких [4, 5, 11]. При угнетении сознания без явных клинических признаков прогрессирования внутричерепной гипертензии и угнетения сознания до уровня комы введение осмотических диуретиков категорически противопоказано.

Искусственную вентиляцию легких следует применять только в крайнем случае, при наличии декомпенсированной дыхательной недостаточности и высоком риске развития аспирационного синдрома. Важно отметить, что гипокапния тяжелой степени является фактором риска прогрессирования отека головного мозга, поскольку низкий уровень напряжения углекислого газа в крови приводит к спазму сосудов головного мозга, нарушению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и ишемии структур ЦНС [17].

При проведении ИВЛ у пациентов с ДКА целесообразно поддерживать уровень рСО₂, соответствующий показателям до интубации трахеи, избегая чрезмерного снижения и повышения рСО₂, поскольку

Таблица 6. Критерии диагностики отека мозга у пациентов с диабетическим кетоацидозом

Table 6. Criteria for the diagnosis of cerebral edema in patients with diabetic ketoacidosis [11]

Диагностические критерии / Diagnostic criteria	«Большие» критерии / «Major» criteria	«Малые» критерии / «Minor» criteria
<ol style="list-style-type: none"> Неадекватная двигательная или вербальная реакция в ответ на болевой раздражитель / Abnormal motor or verbal response to pain. Декортикационная или децеребрационная ригидность / Decorticate or decerebrate posture. Паралич черепно-мозговых нервов (особенно III, IV и VI) / Cranial nerve palsy (especially III, IV, VI). Наличие патологических типов дыхания (дыхание по типу «гасп», тахипноэ, дыхание Чейна–Стокса, апноэ) / Abnormal neurogenic respiratory pattern (eg, grunting, tachypnea, Cheyne–Stokes, apneustic) 	<ol style="list-style-type: none"> Угнетение или ундулирующее сознание / Altered mentation or fluctuating level of consciousness. Уменьшение частоты сердечных сокращений (более чем на 20 в минуту), не связанное со сном или стабилизацией показателей гемодинамики / Sustained heart rate deceleration (decline more than 20 per minute) not attributable to improved intravascular volume or sleep state. Несоответствующее возрасту возбуждение / Age-inappropriate incontinence 	<ol style="list-style-type: none"> Рвота / Vomiting. Головная боль / Headache. Диастолическое артериальное давление более 90 мм рт.ст. / Diastolic blood pressure greater than 90 mm Hg. Возраст менее 5 лет / Age <5 years

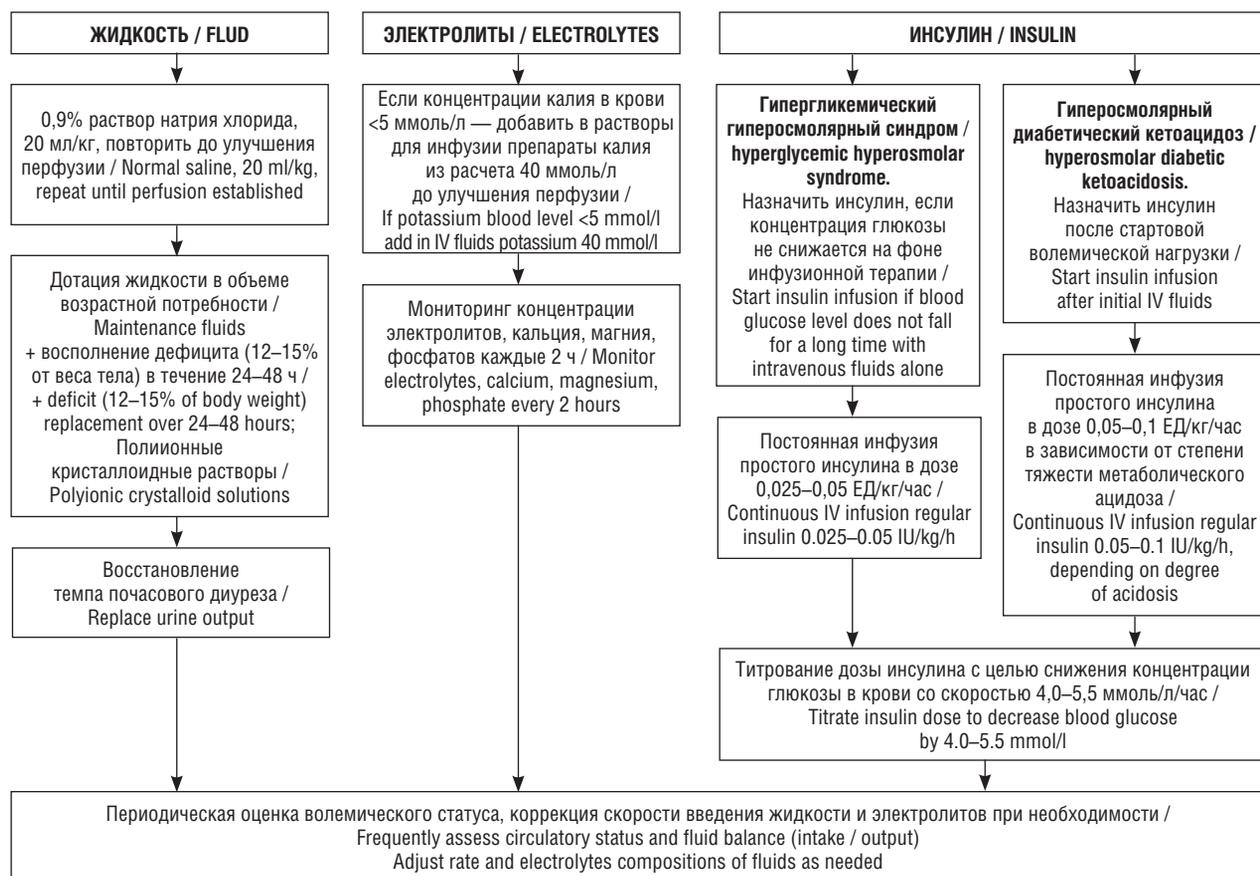


Рис. 2. Алгоритм интенсивной терапии гиперосмолярной гипергликемической комы

Fig. 2. Algorithm of intensive care of hyperosmolar hyperglycemic coma

гипокапния является компенсаторным механизмом, направленным на устранение кетоацидоза [11].

Препаратами выбора для коррекции внутричерепной гипертензии являются маннитол и/или гипертонический раствор натрия хлорида. Маннитол назначается в дозе 0,5–1,0 г/кг, внутривенно, капельно в течение 20 минут. При отсутствии эффекта он может быть введен повторно. При использовании маннитола отмечается улучшение мозгового кровотока и оксигенации головного мозга.

Гипертонический раствор натрия хлорида (3% раствор) вводится внутривенно капельно в дозе 5–10 мл/кг в течение 30 минут. Основным достоинством гипертонического раствора натрия хлорида по сравнению с маннитолом является профилактика гипонатриемии и гиповолемии на фоне осмотического диуреза [3]. Он может использоваться как препарат «второй линии» при отсутствии эффекта от назначения маннитола.

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРОСМОЛЯРНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ КОМЫ

Главной отличительной особенностью лечения гиперосмолярной гипергликемической комы явля-

ется коррекция водно-электролитных нарушений, назначение препаратов инсулина оправданно, если уровень глюкозы в крови не снижается на фоне инфузионной терапии. Стартовая доза инсулина не должна превышать 0,05 ЕД/кг в час (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обсуждение современных принципов интенсивной терапии осложнений сахарного диабета у детей, необходимо отметить, что любое необдуманное и рутинное вмешательство может принести как пользу, так и вред, поэтому необходима тщательная и своевременная оценка состояния пациента с последующей коррекцией терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования: Александрович Ю.С., Пшениснов К.В.; сбор и обработка первичного материала: Пшениснов К.В., Муратов П.А., Дитковская Л.В.; написание текста статьи: Пшениснов К.В., Прометной Д.В., Копылов В.В., Муратов П.А.; редактирование: Иванов Д.О., Александрович Ю.С. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Concept and design of the study: Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V.; collection and processing of primary material: Pshenisnov K.V., Muratov P.A., Ditkovskaya L.V.; writing the text of the article: Pshenisnov K.V., Prometnoy D.V., Kopylov V.V., Muratov P.A.; editing: Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S. All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Мавропуло Т.К. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста. СПб.: Информ-Навигатор; 2013.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: Издательство Н-Л; 2014.
3. McGregor S., Metzger D.L., Amed S., Goldman R.D. Fluid management in children with diabetic ketoacidosis. *Can Fam Physician*. 2020; 66(11): 817–9.
4. Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации. М.: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»; 2021.
5. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(7): 835–56. DOI:10.1111/pedi.13406.
6. Azova S., Rapaport R., Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021; 22(2): 148–60. DOI:10.1111/pedi.13152.
7. Lah Tomulić K., Matko L., Verbić A. et al. Epidemiologic Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in a Pediatric Intensive Care Unit in a 10-Year-Period: Single Centre Experience in Croatia. *Kaunas; Medicina*. 2022; 58(5): 638. DOI: 10.3390/medicina58050638.
8. Gripp K.E., Trottier E.D., Thakore S. et al. Current recommendations for management of paediatric diabetic ketoacidosis. *Paediatr Child Health*. 2023; 28(2): 128–38. DOI: 10.1093/pch/pxac119.
9. Gupta A., El-Wiher N. Therapeutic Challenges in Management of Severe Acidosis and Profound

Hypokalemia in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6: 2333794X19840364. DOI: 10.1177/2333794X19840364.

10. Veverka M., Marsh K., Norman S. et al. A Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management Protocol Incorporating a Two-Bag Intravenous Fluid System Decreases Duration of Intravenous Insulin Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016; 21(6): 512–7. DOI:10.5863/1551-6776-21.6.512.
11. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2012; II(2): 92–9.
12. Forestell B., Battaglia F., Sharif S. et al. Insulin Infusion Dosing in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Explor*. 2023; 5(2): e0857. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000857.
13. Rameshkumar R., Satheesh P., Jain P. et al. Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2021; 58(7): 617–23.
14. Saeed A., Ziyadeh F. Treatment of septic shock in two pediatric patients with severe diabetic ketoacidosis using invasive hemodynamic monitoring: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2023; 23(1): 65. DOI: 10.1186/s12902-023-01315-4.
15. Дитковская Л.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и др. Тяжелое течение диабетического кетоацидоза на фоне новой коронавирусной инфекции у ребенка старшего возраста (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2022; 14(5): 101–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-101-108.
16. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики). *Медицинский алфавит*. 2014; 11: 32–6.
17. Glaser N., Bundros A., Anderson S. et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(7): 484–93. DOI: 10.1111/pedi.12114.

REFERENCES

1. Ivanov D.O., Surkov D.N., Mavropulo T.K. Vodno-elektrolitnye i jendokrinnye narushenija u detej rannego vozrasta. [Water-electrolyte and endocrine disorders in young children]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2013. (in Russian)
2. Aleksandrovich Ju.S., Pshenisnov K.V. Intensivnaja terapija kriticheskikh sostojanij u detej. [Intensive care of critical conditions in children]. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo N-L; 2014. (in Russian)

3. McGregor S., Metzger D.L., Amed S., Goldman R.D. Fluid management in children with diabetic ketoacidosis. *Can Fam Physician*. 2020; 66(11): 817–9.
4. Saharnyj diabet 1 tipa u detej. [Type 1 diabetes mellitus in children]. *Klinicheskie rekomendacii*. Moskva: Obshhestvennaja organizacija «Rossijskaja asociacija jendokrinologov» Publ.; 2021. (in Russian)
5. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(7): 835–56. DOI:10.1111/pedi.13406.
6. Azova S., Rapaport R., Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021; 22(2): 148–60. DOI:10.1111/pedi.13152.
7. Lah Tomulić K., Matko L., Verbić A. et al. Epidemiologic Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in a Pediatric Intensive Care Unit in a 10-Year-Period: Single Centre Experience in Croatia. *Kaunas; Medicina*. 2022; 58(5): 638. DOI: 10.3390/medicina58050638.
8. Gripp K.E., Trottier E.D., Thakore S. et al. Current recommendations for management of paediatric diabetic ketoacidosis. *Paediatr Child Health*. 2023; 28(2): 128–38. DOI: 10.1093/pch/pxac119.
9. Gupta A., El-Wiher N. Therapeutic Challenges in Management of Severe Acidosis and Profound Hypokalemia in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6: 2333794X19840364. DOI: 10.1177/2333794X19840364.
10. Veverka M., Marsh K., Norman S. et al. A Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management Protocol Incorporating a Two-Bag Intravenous Fluid System Decreases Duration of Intravenous Insulin Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016; 21(6): 512–7. DOI:10.5863/1551-6776-21.6.512.
11. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. Intensivnaja terapija diabeticheskogo ketoacidoza u detej. [Intensive care of diabetic ketoacidosis in children]. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012; 11(2): 92–9. (in Russian).
12. Forestell B., Battaglia F., Sharif S. et al. Insulin Infusion Dosing in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Explor*. 2023; 5(2): e0857. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000857.
13. Rameshkumar R., Satheesh P., Jain P. et al. Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2021; 58(7): 617–23.
14. Saeed A., Ziyae F. Treatment of septic shock in two pediatric patients with severe diabetic ketoacidosis using invasive hemodynamic monitoring: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2023; 23(1): 65. DOI: 10.1186/s12902-023-01315-4.15.
15. Ditkovskaya L.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. i dr. Tjazhjoloe techenie diabeticheskogo ketoacidoza na fone novoj koronavirusnoj infekcii u rebjonka starshego vozrasta (klinicheskij sluchaj). [Severe course of diabetic ketoacidosis due to new coronavirus infection in older children (clinical cases)]. *Zhurnal infektologii*. 2022; 14(5): 101–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-101-108 (in Russian).
16. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Primenenie rastvorov sukcinata v kompleksnoj intensivnoj terapii diabeticheskogo ketoacidoza u detej (sluchaj iz praktiki). [Succinate solutions' application as a part of complex intensive therapy of diabetic ketoacidosis in children]. *Medicinskij alfavit Publ*. 2014; 11: 32–6. (in Russian).
17. Glaser N., Bundros A., Anderson S. et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(7): 484–93. DOI: 10.1111/pedi.12114.

УДК 616.89-008.47/48-053.5-085+615.851+159.92/.7+376.1+372.46+376.5
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.47.75.009

ОЦЕНКА ШКОЛЬНОЙ ЗРЕЛОСТИ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

© **Елизавета Сергеевна Шанина, Ольга Владимировна Шанина,
Нина Викторовна Евдокимова**

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Нина Викторовна Евдокимова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-9812-6899 SPIN: 6552-7359

Для цитирования: Шанина Е.С., Шанина О.В., Евдокимова Н.В. Оценка школьной зрелости детей, имеющих синдром дефицита внимания и гиперактивности // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 92–97. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.47.75.009>

Поступила: 17.11.2023

Одобрена: 18.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. В наше время одной из необходимых задач врача-педиатра становится оценка готовности ребенка к обучению в школе. Процесс перехода ребенка из детского сада в школу является настоящим испытанием, потому что помимо учебной нагрузки, которая предоставляется детям с первых дней школы, им необходимо пройти период адаптации и социализации среди сверстников. Дети с заболеваниями нервной системы, в том числе и с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), могут оказаться незрелыми к моменту поступления в школу, что в последующем повлечет за собой плохую успеваемость, дезадаптацию и конфликты со сверстниками и учителями из-за снижения адаптационных и коммуникативных способностей. В исследовании приняли участие 35 детей старшего дошкольного возраста (17 девочек, 18 мальчиков) города Великий Новгород. Для оценки школьной зрелости был использован тест Керна-Йирасика. СДВГ чаще регистрировался у мальчиков. В 36% случаев дети с СДВГ имели неврологические особенности в виде задержки речевого развития, 12% — локальные тики, 16% — энурез. В ходе исследования было установлено, что 60% детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности обладали низким уровнем зрелости, в то время как 50% детей в контрольной группе имели высокий уровень школьной зрелости. При исследовании личностной зрелости, мелкой моторики и зрительной координации, зрительно-пространственного восприятия и зрительной памяти, а также интеллектуальной зрелости у детей с синдромом дефицита внимания преобладал низкий уровень развития, у здоровых детей наблюдалось преобладание высокого уровня данных показателей. Дети, имеющие СДВГ, не готовы к школьному обучению, это требует дальнейшей разработки подходов к обучению таких детей.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности; тест Керна и Йирасика; оценка готовности к школе.

ASSESSMENT OF SCHOOL MATURITY OF CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY SYNDROME

© **Elizaveta S. Shanina, Olga V. Shanina, Nina V. Evdokimova**

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Nina Viktorovna Evdokimova — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general care for children. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-9812-6899 SPIN: 6552-7359

For citation: Shanina ES, Shanina OV, Evdokimova NV. Assessment of school maturity of children with attention deficit hyperactivity syndrome. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):92-97. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.47.75.009>

Received: 17.11.2023

Revised: 18.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. Nowadays, one of the necessary tasks of a pediatrician is to assess the child's readiness for the schooling. The process of a child's transition from kindergarten to school is a real test, because in addition to the academic load that children are given from the first days of school, they need to go through a period

of adaptation and socialization among their peers. Children with diseases of the nervous system, including attention deficit hyperactivity disorder, may be immature by the time they enter school, which will subsequently lead to poor academic performance, maladjustment and conflicts with peers and teachers due to a decrease in adaptive and communication abilities. 35 children of senior preschool age (17 girls, 18 boys) from the city of Veliky Novgorod took part in the study. To assess school maturity, the Kern–Jirasik test was used. ADHD was more often reported in boys. In 36% of cases, children with ADHD had neurological features in the form of delayed speech development, 12% had local tics, and 16% had enuresis. The study found that 60% of children with attention deficit hyperactivity disorder had a low level of school maturity, while 50% of children in the control group had a high level of school maturity. When studying personal maturity, fine motor skills and visual coordination, visual-spatial perception and visual memory, as well as intellectual maturity, a low level of development prevailed in children with attention deficit disorder, while a high level of these indicators predominated in healthy children. Children with attention deficit hyperactivity disorder are not ready for school; this requires further development of approaches to teaching such children.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder; Kern and Jirasik test; school readiness assessment.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) — это расстройство поведенческого развития, характеризующееся нарушением контроля, снижением внимательности, высоким уровнем импульсивности и двигательной активности [1]. В 8–15% случаев диагностируют данное психическое расстройство в педиатрической практике во всем мире, в 60% случаев заболевание сохраняется во взрослом возрасте [2]. В странах Европы соотношение встречаемости СДВГ у мальчиков и девочек составляет от 3:1 до 16:1 [3]. Частота встречаемости заболевания за последние 20 лет очень возросла — с 2,2 до 30% (как и распространенность аутизма).

В настоящее время точная этиология остается неясной, но некоторые исследования связывают патологию с генетической предрасположенностью и органическим поражением центральной нервной системы на ранних этапах ее развития [4]. Психологический стресс может также послужить причиной появления синдрома дефицита внимания и гиперактивности [5].

Можно выделить три вида данного заболевания: с преобладанием гиперактивности, с преобладанием невнимательности, а также комбинированный вид [6].

Проблема наличия у детей СДВГ мало изучена, на данный момент недостаточная информированность о заболевании как учителей, так и родителей приводит к ухудшению психического состояния ребенка, что в будущем также сказывается на его личностных качествах, самооценке и социализации [7]. Помимо учебной нагрузки, которую получает первоклассник в школе, ребенку с СДВГ приходится испытывать колоссальный стресс при адаптации к новым условиям и новому окружению.

Дети с СДВГ обладают сниженными адаптационными и коммуникативными способностями по сравнению со своими сверстниками. В силу своей незрелости к моменту поступления в школу дети с

СДВГ испытывают не только трудности в усвоении школьной программы, но и проблемы с социализацией, проявляющиеся конфликтами со сверстниками и учителями [8]. Данные проблемы в будущем могут сказываться на психоэмоциональном состоянии ребенка.

Что касается патогенеза заболевания, то в ряде работ описана теория о нарушении метаболизма нейромедиаторов, которые контролируют управление высшими психическими функциями, это и обуславливает наличие у детей с СДВГ дополнительных нервно-психических расстройств [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценить уровень готовности к школе детей, имеющих синдром дефицита внимания и гиперактивности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 35 детей старшего дошкольного возраста города Великий Новгород. Группа детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности состояла из 25 детей, которые не имели острых заболеваний на момент проведения исследования. В контрольной группе было 10 детей, не имеющих острых и хронических заболеваний на момент проведения исследования. Для определения школьной зрелости был использован тест Керна–Йирасека [10]. Всем детям была проведена антропометрия.

Первое задание ребенку включало в себя рисунок мужской фигуры. При этом имели значения наличие элементов мужской одежды, наличие всех составляющих лица, количество пальцев, нарисованных на конечностях. Данное задание давало оценку личностной зрелости ребенка.

Второе задание включало повторение написания предложенной фразы. При этом внимание акцентировалось на разборчивость написанных букв, из размер и наличие или отсутствие отклонения надписи от горизонтального уровня. Данное задание

предназначено для оценки мелкой моторики рук и зрительной координации.

Третье задание включало срисовывание группы десяти точек, при этом имело значение количество точек, их размер и отклонение от столбца или точки. Данное задание — для оценки зрительно-пространственного восприятия и зрительной памяти.

Вышепредставленные три задания оценивались по шкале от 1 до 5, где 1 — это идеально выполненное задание, а 5 — это грубейшие нарушения выполнения задания.

После оценки каждого из трех заданий баллы суммировались для определения уровня общей готовности к школе.

Четвертое задание представляло опросник из двадцати вопросов. Каждый ответ на вопрос переводился в эквивалентное ответу число баллов. После суммиции полученных баллов определялся уровень вербального интеллекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 17 девочек и 18 мальчиков. СДВГ чаще регистрировался у мальчиков. Манифестация СДВГ происходила с четырех лет, анамнез жизни без особенностей. Детям было проведено минимум 4 курса симптоматического лечения ноотропами, адreno- и симпатомиметиками и витаминотерапия. Все дети посещали детские дошкольные учреждения, где дополнительно проводились занятия с логопедом и психологом. Дети с СДВГ посещали невролога 1 раз в 3 месяца. Дети из многодетных семей и единственные дети в семье составляли 50%. Органическую патологию головного мозга имели 40% детей, что может объяснять отсутствие эффективности при медикаментозном

лечении и занятиях с логопедом и психологом. Физическое развитие детей в обеих группах было сопоставимо среднему гармоничному.

Дети с СДВГ в 36% случаев имели неврологические особенности в виде задержки речевого развития, 12% — локальные тики, 16% — энурез (рис. 1).

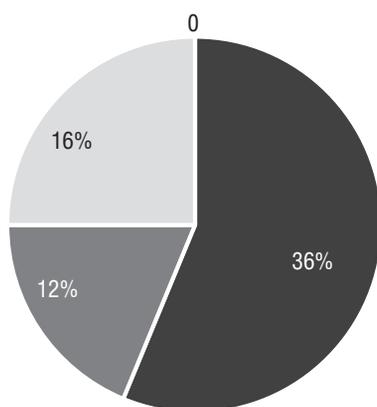
В ходе исследования было установлено, что 60% детей с СДВГ обладали низким уровнем зрелости, в то время как 50% детей в контрольной группе имели высокий уровень школьной зрелости.

При исследовании личностной зрелости у детей с синдромом дефицита внимания преобладает низкий уровень развития (52% — низкий уровень, 20% — средний уровень, 28% — высокий уровень), у здоровых детей преобладает высокий уровень (60% — высокий уровень, 30% — средний уровень, 10% — низкий уровень). Мы можем наблюдать снижение уровня личностной зрелости у большинства детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности по сравнению со здоровыми детьми. Данный показатель может объяснять неспособность детей с СДВГ к самостоятельному прогнозированию своего поведения, в том числе двигательной активности, а также неспособность к адекватной реакции на различные ситуации. Данные качества могут влиять на концентрацию внимания во время учебного процесса, а также на отсутствие мотивации к выполнению школьного плана.

При исследовании мелкой моторики и зрительной координации у детей с синдромом дефицита внимания преобладает низкий уровень развития (40% — низкий уровень, 32% — средний уровень, 28% — высокий уровень), у здоровых детей преобладает высокий уровень (100% — высокий уровень). В данном случае наличие более низкого уровня развития мелкой моторики и зрительной координации у детей с СДВГ может отразиться на обучении ребенка письму и чтению. Но стоит отметить, что у здоровых детей данное задание было выполнено в 100% случаев на высшем уровне. Более половины детей с СДВГ выполнили данное задание на высоком и среднем уровне.

При исследовании зрительно-пространственного восприятия и зрительной памяти у детей с синдромом дефицита внимания преобладает низкий уровень развития (52% — низкий уровень, 20% — средний уровень, 28% — высокий уровень), у здоровых детей преобладает высокий уровень (90% — высокий уровень, 10% — средний уровень). Данное задание показывает закономерность между детьми с СДВГ и возможным нарушением зрительной памяти и зрительно-пространственного восприятия, что также может являться одной из причин школьной неуспеваемости.

При исследовании интеллектуальной зрелости у детей с синдромом дефицита внимания преобла-



■ Задержка речевого развития / Delayed speech development
■ Локальные тики / Local ticks ■ Энурез / Enuresis

Рис. 1. Неврологические особенности детей с синдромом дефицита внимания

Fig. 1. Neurological characteristics of children with attention deficit disorder

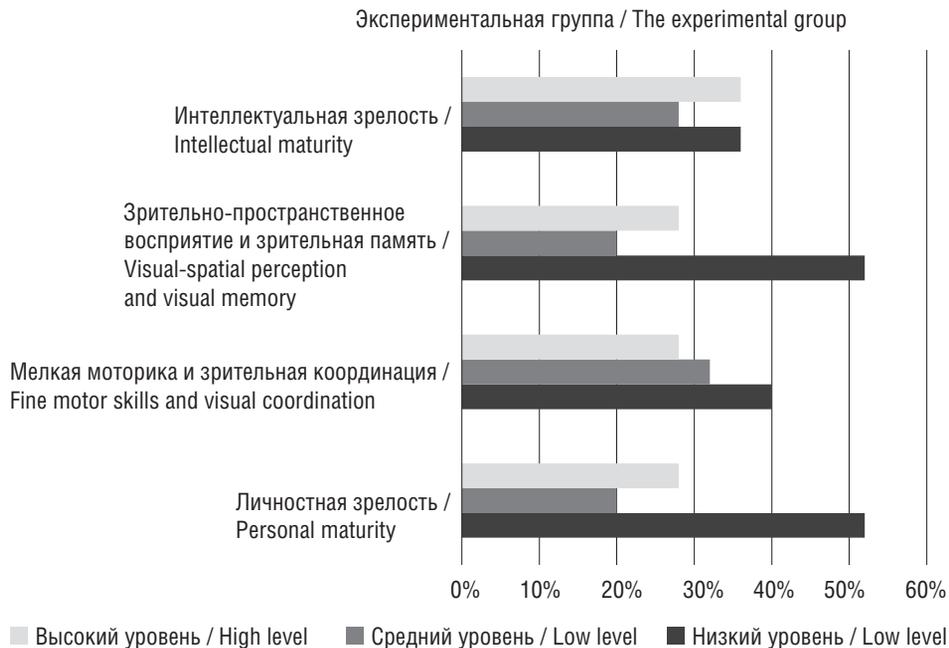


Рис.2. Оценка результатов теста школьной зрелости Керна-Йирасика у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности

Fig. 2. Evaluation of the results of the Kern-Jirasik school maturity test in children with attention deficit hyperactivity disorder

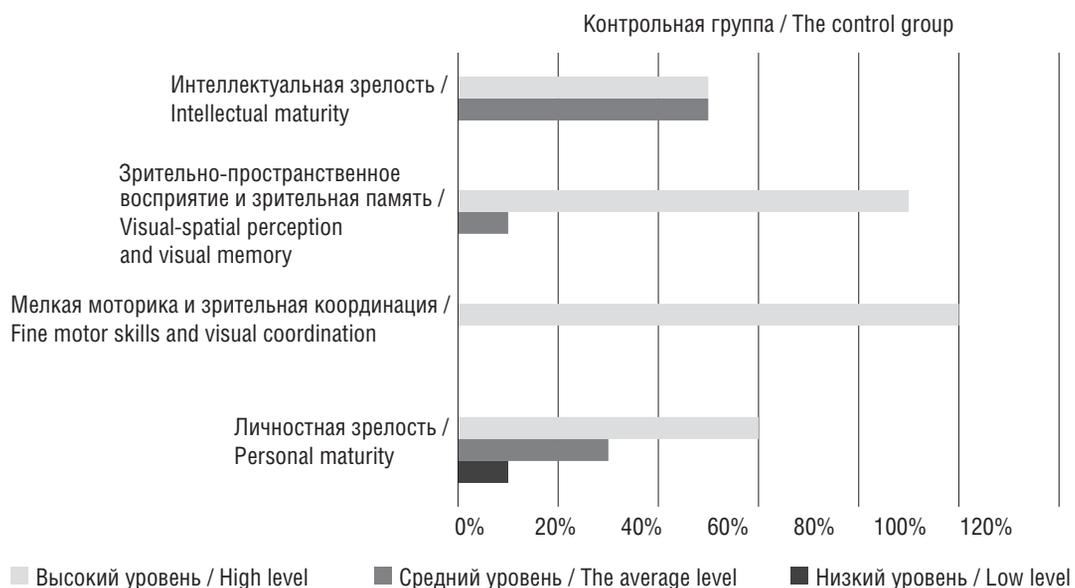


Рис.3. Оценка результатов теста школьной зрелости Керна-Йирасика у здоровых детей

Fig. 3. Evaluation of the results of the Kern-Jirasik school test in healthy children

дает низкий уровень развития (36% — низкий уровень, 28% — уровень ниже среднего, 36% — средний уровень), у здоровых детей соотношение детей со средним и с высоким уровнем по 50%. Результаты данного опроса показали неготовность детей с СДВГ обрабатывать полученную информацию быстро и качественно, а также малый словарный запас или невозможность применить его в полной мере. В большинстве случаев дети с СДВГ имеют уровень

вербального интеллекта значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми (рис. 2, 3).

ВЫВОДЫ

Таким образом, дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности имеют преимущественно низкий уровень личностной зрелости, мелкой моторики и зрительной координации, зрительно-пространственного восприятия и зрительной

памяти, а также обладают низким уровнем вербального интеллекта. Данные показатели очень важны для успеваемости в школе, а также для адаптации ребенка к школе и к новому коллективу.

1. Дети, имеющие синдром дефицита внимания и гиперактивности, не готовы к школьному обучению в силу своей незрелости, включающей несовершенство личностной зрелости (52% — низкий уровень), мелкой моторики и зрительной координации (40% — низкий уровень), зрительно-пространственного восприятия и зрительной памяти (52% — низкий уровень), а также недостаточного вербального интеллекта по сравнению со здоровыми сверстниками (36% — низкий уровень).

2. Решением проблемы неготовности детей с синдромом дефицита внимания к школьной деятельности может стать отсроченное поступление в первый класс, посещение подготовительных курсов для лучшей адаптации в новой среде, занятия с логопедом и психологом, а также индивидуальный подход родителей и врача-педиатра к диагностике и лечению данного заболевания. Для ребенка рекомендованы активные занятия спортом, прогулки на свежем воздухе для правильного соотношения физической и умственной деятельности. Индивидуальные занятия надо проводить с перерывами, чтобы ребенок не успевал устать. Допустимо использование игрового формата при обучении незрелых детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскарова Н.А. Особенности эмоционально-волевой сферы детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. *Gospodarka i Innowacje*. 2022; 22: 266–71.
2. Ходова В.С. Особенность проявления и признаки СДВГ у детей раннего возраста. *Вестник науки*. 2023; 6(63).
3. Castagna P.J., Calamia M., Davis T.E., 3rd. Childhood ADHD and Negative Self-Statements: Important Differences Associated With Subtype and Anxiety Symptoms. *Behav Ther*. 2017; 48(6): 793–807. DOI: 10.1016/j.beth.2017.05.002.
4. Джамалудинова З.Г., Мусаева З.Р. Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Развитие современного образования: от теории к практике. 2023: 85–8.
5. Cortese S., Coghil D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evid Based Ment Health*. 2018; 21(4): 173–6. DOI: 10.1136/ebmental-2018-300050.
6. Tandon M., Pergjika A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Preschool-Age Children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017; 26(3): 523–38. DOI: 10.1016/j.chc.2017.02.007.
7. Muratori P., Conversano C., Levantini V. et al. Exploring the Efficacy of a Mindfulness Program for Boys With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder. *J Atten Disord*. 2021; 25(11): 1544–53. DOI: 10.1177/1087054720915256.
8. Голубь М.С., Кураева Д.А. Психолого-педагогическое сопровождение детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью в условиях дошкольной образовательной организации. *Педагогический журнал*. 2021; 11(1A): 440.
9. Пилина Г.С., Шнайдер Н.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1(103): 107–14.
10. Стельмах Ю.Б. Современные подходы к проблеме диагностики готовности ребенка к школе. *Евразийское Научное Объединение*. 2020; 3-4: 293–6.

REFERENCES

1. Askarova N.A. Osobennosti emotsional'no-volevoy sfery detey s sindromom defitsita vnimaniya i giperaktivnosti. [Features of the emotional-volitional sphere of children with attention deficit hyperactivity disorder]. *Gospodarka i Innowacje*. 2022; 22: 266–71. (in Russian).

2. Khodova V.S. Osobennost' proyavleniya i priznaki SDVG u detey rannego vozrasta. [Features of the manifestation and signs of ADHD in young children]. Vestnik nauki. 2023; 6(63). (in Russian).
3. Castagna P.J., Calamia M., Davis T.E., 3rd. Childhood ADHD and Negative Self-Statements: Important Differences Associated With Subtype and Anxiety Symptoms. Behav Ther. 2017; 48(6): 793–807. DOI: 10.1016/j.beth.2017.05.002.
4. Dzhamaludinova Z.G., Musayeva Z.R. Deti s sindromom defitsita vnimaniya i giperaktivnost'yu. [Children with attention deficit hyperactivity disorder]. Razvitiye sovremennogo obrazovaniya: ot teorii k praktike. 2023: 85–8. (in Russian).
5. Cortese S., Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. Evid Based Ment Health. 2018; 21(4): 173–6. DOI: 10.1136/ebmental-2018-300050.
6. Tandon M., Pergjika A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Preschool-Age Children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2017; 26(3): 523–38. DOI: 10.1016/j.chc.2017.02.007.
7. Muratori P., Conversano C., Levantini V. et al. Exploring the Efficacy of a Mindfulness Program for Boys With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder. J Atten Disord. 2021; 25(11): 1544–53. DOI: 10.1177/1087054720915256.
8. Golub' M.S., Kurayeva D.A. Psikhologo-pedagogicheskoye soprovozhdeniye detey s sindromom defitsita vnimaniya i giperaktivnost'yu v usloviyakh doskol'noy obrazovatel'noy organizatsii. [Psychological and pedagogical support for children with attention deficit hyperactivity disorder in a preschool educational organization]. Pedagogicheskiy zhurnal. 2021; 11(1A): 440. (in Russian).
9. Pilina G.S., Shnayder N.A. Sindrom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu. [Attention deficit hyperactivity disorder]. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2017; 1(103): 107–14. (in Russian)
10. Stel'makh Yu.B. Sovremennyye podkhody k probleme diagnostiki gotovnosti rebenka k shkole. [Modern approaches to the problem of diagnosing a child's readiness for school]. Yevraziyskoye Nauchnoye Ob"yedineniye. 2020; 3-4: 293–6. (in Russian).

УДК 616.34-007.272+616-71-07-08-036.11+617-089.844+617.55-089.168.1
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.54.38.010

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В АСПЕКТЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

© Саидмурад Ибрагимович Исмаилов¹, Ахмаджон Султанбаевич Бабажанов¹,
Гафур Базарбаевич Оразалиев², Ренат Равильевич Байбеков¹,
Дусчан Шухратович Сапаев³

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.В. Вахидова. 700115, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фархадская, 10

² Берунийское районное медицинское объединение. 230205, Республика Каракалпакстан, Берунийский район, ул. Халклар Дустлиги, 3

³ Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии. 220100, Республика Узбекистан, г. Ургенч, ул. Аль-Хоразми, 28

Контактная информация:

Дусчан Шухратович Сапаев — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. E-mail: duschanboy.sapaev@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2903-5325 SPIN: 1278-9812

Для цитирования: Исмаилов С.И., Бабажанов А.С., Оразалиев Г.Б., Байбеков Р.П., Сапаев Д.Ш. Анализ качества жизни пациентов после хирургических операций в аспекте риска развития спаечной кишечной непроходимости // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 98–106. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.54.38.010>

Поступила: 03.11.2023

Одобрена: 01.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Предупреждению послеоперационных спаек посвящены многочисленные экспериментальные, клинические и лабораторные исследования. С учетом этиологических факторов и механизмов формирования послеоперационных спаек для их предупреждения предложены самые разнообразные методы. Нами проанализированы отдаленные результаты оперативных вмешательств на органах брюшной полости у 317 пациентов, которые были прослежены в сроки до 18 месяцев. Основную группу составил 101 пациент, у которых для профилактики спайкообразования интраоперационно применялся препарат Хемобен. В группу сравнения включено 216 больных, которым выполнены вмешательства без применения каких-либо антиадгезивных средств. В отдаленный период (от 3 до 18 месяцев) после операции у 116 пациентов группы сравнения и 64 больных основной группы была проведена оценка уровня качества жизни с помощью специально разработанного для такой когорты пациентов опросника GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index). Изучение субъективного фактора оценки противоспаечной эффективности по сравнительному анализу уровня качества жизни по опроснику GIQLI показало более высокое значение этого показателя в основной группе по всем основным доменам, при этом общий балл составил $103,8 \pm 9,8$ против $92,6 \pm 10,8$ баллов ($t=7,12$; $p < 0,05$) (показатель в группе здоровых лиц составил $123,6 \pm 5,1$ баллов).

Ключевые слова: спаечная кишечная непроходимость; противоспаечные средства; качество жизни; препарат Хемобен.

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER SURGICAL OPERATIONS IN TERMS OF THE RISK OF DEVELOPING ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

© Saidmurad I. Ismailov¹, Akhmadjon S. Babajanov¹, Gafur B. Orazaliev²,
Renat R. Baybekov¹, Duschan Sh. Sapaev³

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V.V. Vakhidov. Farkhadskaya st., 10, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 700115

² Beruniysky District Medical Association. Halklar Dustligi st., 3, Beruni District, Republic of Karakalpakstan, 230205

³ Urgench branch of Tashkent Medical Academy. Al-Khorazmi st., 28, Urgench, Republic of Uzbekistan, 220100

Contact information:

Duschan Sh. Sapaev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery of Urgench branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: duschanboy.sapaev@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2903-5325 SPIN: 1278-9812

For citation: Ismailov SI, Babajanov AS, Orazaliev GB, Baybekov RR, Sapaev DSh. Analysis of the quality of life of patients after surgical operations in terms of the risk of developing adhesive intestinal obstruction. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):98-106. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.54.38.010>

Received: 03.11.2023**Revised: 01.12.2023****Accepted: 25.01.2024**

Abstract. Numerous experimental, clinical and laboratory studies have been devoted to the prevention of postoperative adhesions. Taking into account the etiological factors and mechanisms of formation of postoperative adhesions, a wide variety of methods have been proposed to prevent them. We analyzed the long-term results of surgical interventions on abdominal organs in 317 patients who were followed up to 18 months. The main group consisted of 101 patients in whom the drug Hemoben was used intraoperatively to prevent adhesions. The comparison group included 216 patients who underwent interventions without the use of any anti-adhesive agents. In the long-term period (from 3 to 18 months) after surgery, 116 patients of the comparison group and 64 patients of the main group had their quality of life assessed using the GIQLI questionnaire (Gastrointestinal Quality of Life Index) specially designed for such a cohort of patients. The study of the subjective factor of assessing anti-adhesive effectiveness based on a comparative analysis of the quality of life level according to the GIQLI questionnaire showed a higher value of this indicator in the main group for all major domains, with a total score of 103.8 ± 9.8 versus 92.6 ± 10.8 points ($t=7.12$; $p < 0.05$) (the indicator in the group of healthy individuals was 123.6 ± 5.1 points).

Key words: *adhesive intestinal obstruction; anti-adhesive agents; quality of life; Hemoben drug.*

ВВЕДЕНИЕ

Существование спаек приводит к снижению качества жизни, хроническим болям в животе, бесплодию. В ряде случаев может развиваться кишечная непроходимость [1–3].

Фактически спайки — это специфическая патологическая реакция брюшины на воспаление, существующая у пациентов с холециститом, язвой желудка, сальпингитом, оофоритом, эндометриозом, миомой матки. Очень часто ранее возникшая спаечная болезнь является причиной бесплодия у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия.

Предупреждению послеоперационных спаек посвящены многочисленные экспериментальные, клинические и лабораторные исследования. С учетом этиологических факторов и механизмов формирования послеоперационных спаек для их предупреждения предложены самые разнообразные методы [4–7].

Имеющиеся «барьеры» не являются панацеей, поиск новых средств продолжается. В этом аспекте некоторые авторы предлагают продолжать разработки жидких субстанций для однократного интраперитонеального применения, которые значительно уменьшат частоту формирования послеоперационных спаек при разумной стоимости, без неблагоприятного действия на свертывающую систему крови и процессы заживления раны [8–10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы отдаленные результаты оперативных вмешательств на органах брюшной

полости у 317 пациентов, которые были прослежены в сроки до 18 месяцев. Основную группу составил 101 пациент, у которых для профилактики спайкообразования интраоперационно применялся препарат Хемобен. В группу сравнения включено 216 больных, которым выполнены вмешательства без применения каких-либо антиадгезивных средств (табл. 1).

В результате наблюдения в отдаленном периоде сроком до 18 месяцев удалось установить развитие клинической картины острой спаечной кишечной непроходимости (ОСКН) у 2 (2,0%) пациентов основной группы, а в группе сравнения — у 19 (8,8%) пациентов (табл. 2). Следует отметить, что у больных, которые были оперированы по поводу травм печени или селезенки с применением препарата Хемобен, в отдаленном периоде возникновение клинической картины ОСКН не отмечено ни в одном случае.

Из всех пациентов с развившейся клинической картиной ОСКН оперативному вмешательству подверглись 1 (1,0%) пациент основной группы и 8 (3,8%) пациентов группы сравнения (табл. 3).

Приведенные выше данные свидетельствуют только о зарегистрированных клинически значимых случаях развития послеоперационной спаечной кишечной непроходимости, в связи с чем для более объективного анализа исследование было дополнено еще и субъективной оценкой, которая также косвенно может свидетельствовать о наличии спаечного процесса, влияющего на состояние пациентов и их качество жизни (КЖ). С этой целью в отда-

Таблица 1. Количество прослеженных больных в зависимости от сроков наблюдения

Table 1. The number of followed-up patients depending on the time of follow-up

Период наблюдения / Observation period	Группа сравнения / Comparison group		Основная группа / The main group	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Оперированы по поводу ОСКН / They were operated on for AAIO				
1 месяц / 1 month	12	11,5	7	25,0
6 месяцев / 6 months	31	29,8	14	50,0
12 месяцев / 12 months	46	44,2	4	14,3
18 месяцев / 18 months	15	14,4	3	10,7
Всего / Total	104	100,0	28	100,0
Оперированы на желудке и/или кишечнике / Operated on the stomach and/or intestines				
1 месяц / 1 month	14	19,4	11	20,4
6 месяцев / 6 months	24	33,3	21	38,9
12 месяцев / 12 months	23	31,9	14	25,9
18 месяцев / 18 months	11	15,3	8	14,8
Всего / Total	72	100,0	54	100,0
Оперированы по поводу травм печени или селезенки / They were operated on for injuries to the liver or spleen				
1 месяц / 1 month	7	17,5	4	21,1
6 месяцев / 6 months	11	27,5	9	47,4
12 месяцев / 12 months	15	37,5	4	21,1
18 месяцев / 18 months	7	17,5	2	10,5
Всего / Total	40	100,0	19	100,0
Все больные / All patients				
1 месяц / 1 month	33	15,3	22	21,8
6 месяцев / 6 months	66	30,6	44	43,6
12 месяцев / 12 months	84	38,9	22	21,8
18 месяцев / 18 months	33	15,3	13	12,9
Всего / Total	216	100,0	101	100,0

Примечание: ОСКН — острая спаечная кишечная непроходимость.

Note: AAIO — acute adhesive intestinal obstruction.

Таблица 2. Частота верификации развития острой спаечной кишечной непроходимости в сроки от 1 до 18 месяцев после операции

Table 2. The frequency of verification of the development of acute adhesive intestinal obstruction in the period from 1 to 18 months after surgery

Период наблюдения / Observation period	Группа сравнения / Comparison group		Основная группа / The main group	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Оперированы по поводу ОСКН / They were operated on for AAIO				
1 месяц / 1 month	1	1,0	0	0,0
6 месяцев / 6 months	3	2,9	0	0,0
12 месяцев / 12 months	5	4,8	1	3,6
18 месяцев / 18 months	4	3,8	0	0,0
Всего / Total	13	12,5	1	3,6
Оперированы на желудке и/или кишечнике / Operated on the stomach and/or intestines				
1 месяц / 1 month	0	0,0	0	0,0
6 месяцев / 6 months	0	0,0	0	0,0
12 месяцев / 12 months	2	2,8	1	1,9
18 месяцев / 18 months	1	1,4	0	0,0
Всего / Total	3	4,2	1	1,9

Окончание табл. 2 / Ending of the table 2

Период наблюдения / Observation period	Группа сравнения / Comparison group		Основная группа / The main group	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Оперированы по поводу травм печени или селезенки / They were operated on for injuries to the liver or spleen				
1 месяц / 1 month	0	0,0	0	0,0
6 месяцев / 6 months	0	0,0	0	0,0
12 месяцев / 12 months	2	5,0	0	0,0
18 месяцев / 18 months	1	2,5	0	0,0
Всего / Total	3	7,5	0	0,0
Все больные / All patients				
1 месяц / 1 month	1	0,5	0	0,0
6 месяцев / 6 months	3	1,4	0	0,0
12 месяцев / 12 months	9	4,2	2	2,0
18 месяцев / 18 months	6	2,8	0	0,0
Всего / Total	19	8,8	2	2,0
$\chi^2=5,169; df=1; p=0,023$				

Примечание: ОСКН — острая спаечная кишечная непроходимость.**Note:** AAIO — acute adhesive intestinal obstruction.**Таблица 3. Число больных с острой спаечной кишечной непроходимостью, потребовавшей оперативного лечения**
Table 3. The number of patients with acute adhesive intestinal obstruction requiring surgery of the intestinal wall

Период наблюдения / Observation period	Группа сравнения / Comparison group		Основная группа / The main group	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Оперированы по поводу ОСКН / They were operated on for AAIO				
1 месяц / 1 month	0	0,0	0	0,0
6 месяцев / 6 months	1	1,0	0	0,0
12 месяцев / 12 months	2	1,9	1	3,6
18 месяцев / 18 months	2	1,9	0	0,0
Всего / Total	5	4,8	1	3,6
Оперированы на желудке и/или кишечнике / Operated on the stomach and/or intestines				
1 месяц / 1 month	0	0,0	0	0,0
6 месяцев / 6 months	0	0,0	0	0,0
12 месяцев / 12 months	1	1,4	0	0,0
18 месяцев / 18 months	1	1,4	0	0,0
Всего / Total	2	2,8	0	0,0
Оперированы по поводу травм печени или селезенки / They were operated on for injuries to the liver or spleen				
1 месяц / 1 month	0	0,0	0	0,0
6 месяцев / 6 months	0	0,0	0	0,0
12 месяцев / 12 months	1	2,5	0	0,0
18 месяцев / 18 months	0	0,0	0	0,0
Всего / Total	1	2,5	0	0,0
Все больные / All patients				
1 месяц / 1 month	0	0,0	0	0,0
6 месяцев / 6 months	1	0,5	0	0,0
12 месяцев / 12 months	4	1,9	1	1,0
18 месяцев / 18 months	3	1,4	0	0,0
Всего / Total	8	3,7	1	1,0

Примечание: ОСКН — острая спаечная кишечная непроходимость.**Note:** AAIO — acute adhesive intestinal obstruction.

Таблица 4. Уровень качества жизни (GIQLI) в группе здоровых лиц

Table 4. The level of quality of life (GIQLI) in a group of healthy individuals

Компонент оценки качества жизни / The quality of life assessment	Здоровые лица (n=12) / Healthy faces (n=12)			
	М	δ	Min	Max
Значимость симптомов / The significance of the symptoms	66,5	4,1	59	72
Физическая активность / Physical activity	23,3	1,7	21	26
Эмоциональная активность / Emotional activity	16,4	1,6	14	19
Социальная активность / Social activity	13,7	0,8	12	15
Реакция на оперативное лечение / Reaction to surgical treatment	3,8	0,5	3	4
Общий балл / Total score	123,6	5,1	116	132

Таблица 5. Оценка уровня качества жизни (GIQLI) после операций по поводу острой спаечной кишечной непроходимости

Table 5. Assessment of the level of quality of life (GIQLI) after operations for acute adhesive intestinal obstruction

Компонент оценки качества жизни / The quality of life assessment	Группа сравнения (n=52) / Comparison group (n=52)				Основная группа (n=21) / The main group (n=21)				t	
	М	δ	Min	Max	М	δ	Min	Max	значение / meaning	p
Значимость симптомов / The significance of the symptoms	47,3	9,5	29	67	54,8	8,1	41	70	3,37	<0,05
Физическая активность / Physical activity	16,1	2,6	11	21	17,8	2,2	13	22	2,78	<0,05
Эмоциональная активность / Emotional activity	12,1	2,7	7	17	12,7	2,2	9	16	0,96	>0,05
Социальная активность / Social activity	10,0	1,8	6	13	10,8	1,4	8	13	1,83	>0,05
Реакция на оперативное лечение / Reaction to surgical treatment	2,1	0,6	1	3	2,4	0,6	1	3	2,43	<0,05
Общий балл / Total score	87,6	10,2	64	111	98,4	8,8	82	115	4,50	<0,05

ленный период от 3 до 18 месяцев после операции у 116 пациентов группы сравнения и 64 больных основной группы была проведена оценка уровня КЖ с помощью специально разработанного для такой когорты пациентов опросника GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index, GIQLI — гастроинтестинальный индекс качества жизни). Особое значение среди 5 компонентов оценки опросника GIQLI уделялось таким параметрам, как «Значимость симптомов» и «Реакция на оперативное лечение», хотя и другие компоненты имели немаловажное значение («Физическая активность», «Эмоциональная активность» и «Социальная активность»). В целом все компоненты обеспечивали суммарный балл КЖ. Для более качественного сравнительного анализа также была исследована группа здоровых лиц (12 человек), показатели которых считались эталоном для групп исследования (табл. 4). Для удобства и более полноценной информации приведенные числовые данные будут отражать среднее значение (М), его стандартное отклонение (δ), минимальное значение в группе (Min) и максимальное значение (Max).

В качестве контрольных данных были взяты результаты проведения опроса у 12 здоровых лиц, показатели уровня качества жизни которых представлены в таблице 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ обеих групп по качеству жизни после перенесенной операции по поводу ОСКН показал достоверные различия по четырем параметрам: значимость симптомов, физическая активность, реакция на оперативное лечение. Эти показатели в основной группе были выше ($p < 0,05$) (табл. 5).

Однако у пациентов, перенесших операции на желудке или кишечнике, как видно из данных в таблице 6, физическая активность была такой же, как и в группе сравнения, тогда как другие показатели не отличалась по уровню достоверности от показателей пациентов, оперированных по поводу ОСКН.

Аналогичные данные прослеживаются и у пациентов, перенесших операцию по поводу травм

печени и селезенки, где также показатель качества физической активности в обеих группах не отличается (табл. 7).

Однако при анализе совокупной оценки качества жизни после всех перенесенных операций показатели выше у пациентов основной группы ($p < 0,05$), и только по одному показателю («Эмоциональная активность») достоверной разницы между двумя группами не выявлено (табл. 8).

В сравнительном аспекте у пациентов основной группы, где применен антиадгезивный препарат Хемобен, после различных перенесенных операций на органах брюшной полости показатели КЖ приближаются к таковым у здоровых лиц, и досто-

верно выше ($t=7,12$; $p < 0,05$), чем у пациентов группы сравнения (рис. 1, 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клиническая оценка профилактики развития послеоперационного адгезивного процесса в брюшной полости показала, что применение биопокрытия Хемобен как поверх паренхиматозных органов при травматических повреждениях, так и локально в область травмы париетальной и висцеральной брюшины, в сроки до 18 месяцев наблюдения позволило сократить частоту развития клинически значимых случаев послеоперационной ОСКН с 8,8% (у 19 из 216 пациентов

Таблица 6. Оценка уровня качества жизни (GIQLI) после операций на желудке и/или кишечнике

Table 6. Quality of Life Assessment (GIQLI) after gastric and/or intestinal surgery

Компонент оценки качества жизни / The quality of life assessment	Группа сравнения (n=36) / Comparison Group (n=36)				Основная группа (n=29) / The main group (n=29)				t	
	M	δ	Min	Max	M	δ	Min	Max	значение / meaning	p
Значимость симптомов / The significance of the symptoms	51,7	9,6	34	70	59,4	8,8	46	75	3,40	<0,05
Физическая активность / Physical activity	18,6	2,6	14	23	19,6	2,0	15	24	1,72	>0,05
Эмоциональная активность / Emotional activity	13,6	2,8	9	18	13,9	2,1	11	18	0,52	>0,05
Социальная активность / Social activity	11,3	1,8	8	14	12,0	1,2	9	14	1,88	>0,05
Реакция на оперативное лечение / Reaction to surgical treatment	2,2	0,6	1	3	2,6	0,6	1	4	2,31	<0,05
Общий балл / Total score	97,3	10,3	78	121	107,7	8,5	93	124	4,10	<0,05

Таблица 7. Оценка уровня качества жизни (GIQLI) после операций по поводу травм печени и/или селезенки

Table 7. Quality of Life Assessment (GIQLI) after surgery for liver and/or spleen injuries

Компонент оценки качества жизни / The quality of life assessment	Группа сравнения (n=28) / Comparison group (n=28)				Основная группа (n=14) / The main group (n=14)				t	
	M	δ	Min	Max	M	δ	Min	Max	значение / meaning	p
Значимость симптомов / The significance of the symptoms	49,1	8,1	35	66	55,4	8,2	39	72	2,32	<0,05
Физическая активность / Physical activity	20,3	2,6	16	25	21,3	2,6	17	26	1,15	>0,05
Эмоциональная активность / Emotional activity	13,3	2,2	9	17	13,6	1,8	11	17	0,44	>0,05
Социальная активность / Social activity	11,0	1,3	9	13	11,8	1,3	9	13	1,85	>0,05
Реакция на оперативное лечение / Reaction to surgical treatment	2,1	0,6	1	3	2,5	0,5	2	3	2,39	<0,05
Общий балл / Total score	95,8	8,5	80	111	104,5	9,2	88	119	2,96	<0,05

Таблица 8. Сводная оценка уровня качества жизни (GIQLI) после всех операций
Table 8. Summary assessment of the quality of life (GIQLI) after all operations

Компонент оценки качества жизни / The quality of life assessment	Группа сравнения (n=116) / Comparison group (n=116)				Основная группа (n=64) / The main group (n=64)				t	
	M	δ	Min	Max	M	δ	Min	Max	значение / meaning	p
Значимость симптомов / The significance of the symptoms	49,1	9,3	29	70	57,0	8,6	39	75	5,71	<0,05
Физическая активность / Physical activity	17,9	3,1	11	25	19,3	2,5	13	26	3,43	<0,05
Эмоциональная активность / Emotional activity	12,8	2,7	7	18	13,4	2,1	9	18	1,61	>0,05
Социальная активность / Social activity	10,7	1,8	6	14	11,5	1,4	8	14	3,71	<0,05
Реакция на оперативное лечение / Reaction to surgical treatment	2,1	0,6	1	3	2,5	0,6	1	4	4,36	<0,05
Общий балл / Total score	92,6	10,8	64	121	103,8	9,8	82	124	7,12	<0,05

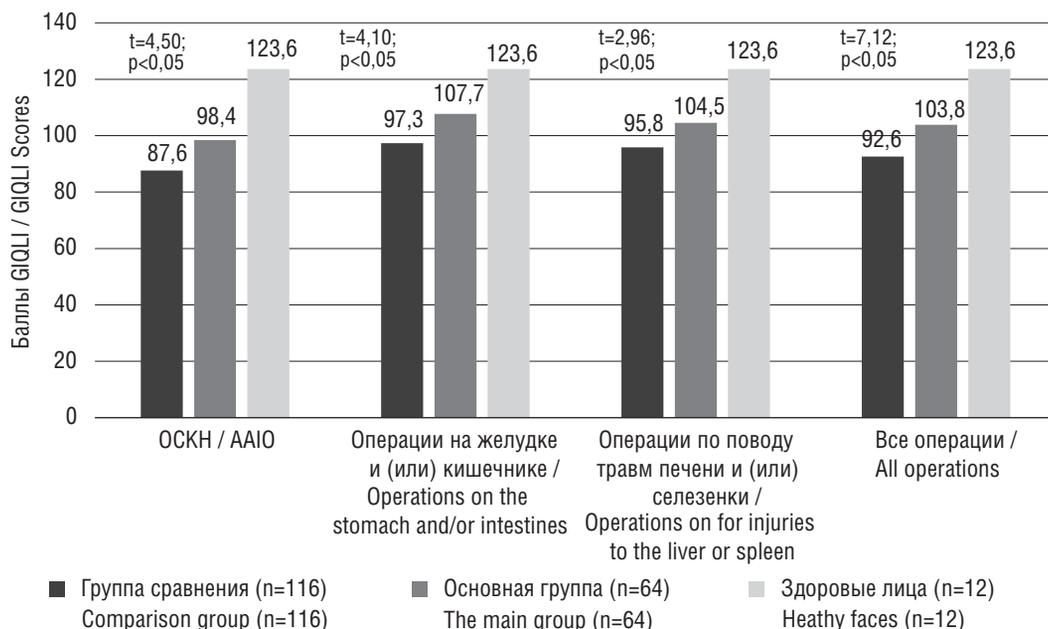


Рис. 1. Сравнительные показатели индекса качества жизни (общие баллы по GIQLI) в зависимости от перенесенной операции. ОСКН – острая спаечная кишечная непроходимость. Значение «р» приведено между группами исследования
Fig. 1. Comparative indicators of the quality of life index (total GIQLI scores) depending on the operation. AAIO – acute adhesive intestinal obstruction. "P" values are reported between study groups

в группе сравнения) до 2,0% (2 из 101 пациента в основной группе), при этом наибольшая доля больных (13 из 19 и 1 из 2 соответственно) были после ранее перенесенных операций по поводу этого осложнения. В свою очередь, консервативное разрешение ОСКН наблюдалось у 11 из 19 пациентов в группе сравнения и у 1 из 2 в основной группе, тогда как в 3,7% (8 пациентов) и 1,0% (1 пациент) случаев соответственно указанное осложнение потребовало выполнения оперативного лечения. Изучение субъективного фактора оценки противоспаечной

эффективности по сравнительному анализу уровня КЖ по опроснику GIQLI показало более высокое значение этого показателя в основной группе. Так, по 4 из 5 доменов было получено более высокое значение КЖ, в частности по критерию «Значимость симптомов» показатель в группе сравнения составил 49,1±9,3 балла, а в основной группе — 57,0±8,6 баллов (t=5,71; p <0,05); «Реакция на оперативное лечение» — 2,1±0,6 против 2,5±0,6 баллов (t=4,36; p <0,05); «Физическая активность» — 17,9±3,1 против 19,3±2,5 баллов (t=3,43; p <0,05) и «Социальная

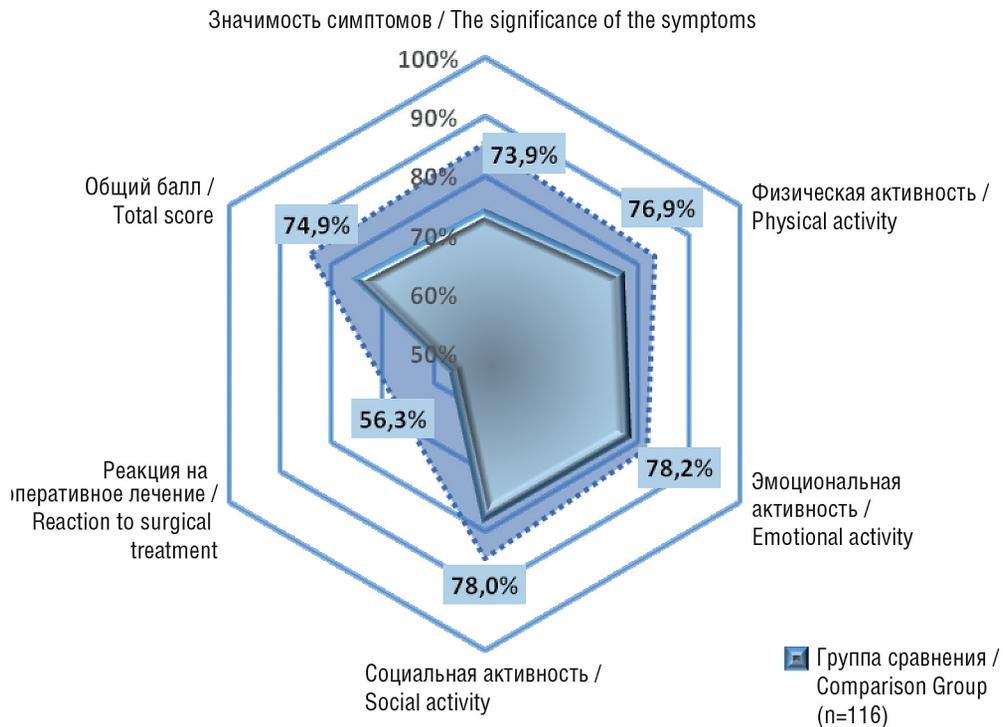


Рис. 2. Соотношение показателя качества жизни в группах исследования по отношению к здоровым лицам
Fig. 2. The ratio of the quality of life indicator in the study groups in relation to healthy individuals

активность» — $10,7 \pm 1,8$ против $11,5 \pm 1,4$ баллов ($t=3,71$; $p < 0,05$), и только по домену «Эмоциональная активность» разница оказалась недостоверной — $12,8 \pm 2,7$ против $13,4 \pm 2,1$ баллов ($t=1,61$; $p > 0,05$). В целом общий балл был выше в основной группе — $103,8 \pm 9,8$ против $92,6 \pm 10,8$ баллов ($t=7,12$; $p < 0,05$), что в целом обеспечило более высокое соответствие группе здоровых лиц ($123,6 \pm 5,1$ баллов), составив 74,9% в группе сравнения и 84,0% в основной группе.

ВЫВОДЫ

Клиническая оценка профилактики развития послеоперационного адгезивного процесса в брюшной полости показала, что применение биопокрытия Хемобен как поверх паренхиматозных органов при травматических повреждениях, так и локально в область травмы париетальной и висцеральной брюшины, в сроки до 18 месяцев наблюдения позволило сократить частоту развития клинически значимых случаев послеоперационной ОСКН с 8,8 до 2,0%, при этом в 3,7 и 1,0% случаев соответственно указанное осложнение потребовало выполнения оперативно-го лечения.

Изучение субъективного фактора оценки противоспаечной эффективности по сравнительному анализу уровня КЖ по опроснику GIQLI показало более высокое значение этого показателя в основной группе по всем основным доменам, кроме уровня компонента «Социальная активность», а об-

щий балл составил $103,8 \pm 9,8$ против $92,6 \pm 10,8$ баллов ($t=7,12$; $p < 0,05$), что в целом обеспечило более высокое соответствие к группе здоровых лиц ($123,6 \pm 5,1$ баллов), составив 74,9% в группе сравнения и 84,0% в основной группе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fredriksson F. Outcome and prevention strategies in peritoneal adhesion formation. Uppsala; 2016.
2. Ouaïssi M., Gaujoux S., Veyrie N. et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg.* 2012; 149(2): e104–14. DOI: 10.1016/j.jvisc-surg.2011.11.006.
3. Sisodia V., Sahu S.K., Kumar S. Clinical profile of patients with postoperative adhesive intestinal obstruction and its association with intraoperative peritoneal adhesion index. *Chirurgia.* 2016; 111(3): 251–8.
4. Chapelle S.L. Understanding and approach to treatment of scars and adhesions. Introduction. Manual physical therapy for non-surgical treatment of adhesion-related small bowel obstructions: two case reports. 2016; 51: 1–16.
5. Sapaev D.S., Yakubov F.R., Yakhshiboev S.S. Evaluation of the factors influencing the choice of laparoscopic echinococectomy in liver echinococcosis (LE) and its impact on postoperative outcomes. *Exp Parasitol.* 2023; 248: 108495. DOI:10.1016/j.exppara.2023.108495. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871791
6. Ten Broek RPG., Krielen P., Di Saverio S. et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg.* 2018; 13(1): 24. DOI: 10.1186/s13017-018-0185-2.
7. Yamamoto Y., Miyagawa Y., Kitazawa M. et al. Impact of barometric pressure on adhesive small bowel obstruction: a retrospective study. *BMC Surg.* 2020; 20.
8. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И., Комаров В.И. Применение противоспаечных гелей при внутриматочной хирургии. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018; 1(1): 71–5. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-71-75.
9. Мешкова О.А., Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л., Курганов И.А. Применение современных противоспаечных препаратов в хирургии. *Эндоскопическая хирургия.* 2015; 3: 37–42. DOI: 10.17116/endoskop201521337-42.
10. Yakubov FR., Sapaev DS. Surgical treatment of liver echinococcosis. *J Med Life.* 2022; 15(11): 1409–14.

DOI: 10.25122/jml-2022-0268. PMID: 36567844; PMCID: PMC9762364.

REFERENCES

1. Fredriksson F. Outcome and prevention strategies in peritoneal adhesion formation. Uppsala; 2016.
2. Ouaïssi M., Gaujoux S., Veyrie N. et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg.* 2012; 149(2): e104–14. DOI: 10.1016/j.jvisc-surg.2011.11.006.
3. Sisodia V., Sahu S.K., Kumar S. Clinical profile of patients with postoperative adhesive intestinal obstruction and its association with intraoperative peritoneal adhesion index. *Chirurgia.* 2016; 111(3): 251–8.
4. Chapelle S.L. Understanding and approach to treatment of scars and adhesions. Introduction. Manual physical therapy for non-surgical treatment of adhesion-related small bowel obstructions: two case reports. 2016; 51: 1–16.
5. Sapaev D.S., Yakubov F.R., Yakhshiboev S.S. Evaluation of the factors influencing the choice of laparoscopic echinococectomy in liver echinococcosis (LE) and its impact on postoperative outcomes. *Exp Parasitol.* 2023; 248: 108495. DOI:10.1016/j.exppara.2023.108495. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871791
6. Ten Broek RPG., Krielen P., Di Saverio S. et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg.* 2018; 13(1): 24. DOI: 10.1186/s13017-018-0185-2.
7. Yamamoto Y., Miyagawa Y., Kitazawa M. et al. Impact of barometric pressure on adhesive small bowel obstruction: a retrospective study. *BMC Surg.* 2020; 20.
8. Dobrohotova Ju.Je., Grishin I.I., Grishin A.I., Komarov V.I. Primenenie protivospaechnyh gelej pri vnutrimatocnoj hirurgii. [The use of anti-adhesive gels in intrauterine surgery]. *RMZh. Mat' i ditja.* 2018; 1(1): 71–5. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-71-75. (in Russian).
9. Meshkova O.A., Bogdanov D.Ju., Matveev N.L., Kurganov I.A. Primenenie sovremennyh protivospaechnyh preparatov v hirurgii. [The use of modern anti-adhesive drugs in surgery]. *Jendoskopicheskaja hirurgija.* 2015; 3: 37–42. DOI: 10.17116/endoskop201521337-42. (in Russian).
10. Yakubov FR., Sapaev DS. Surgical treatment of liver echinococcosis. *J Med Life.* 2022; 15(11): 1409–14. DOI: 10.25122/jml-2022-0268. PMID: 36567844; PMCID: PMC9762364.

УДК 616-056.527-008.6-053.5/7-092.12+613.25
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.29.16.011

ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ОЖИРЕНИЯ

© Анастасия Евгеньевна Кари, Нина Викторовна Евдокимова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Нина Викторовна Евдокимова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-9812-6899 SPIN: 6552-7359

Для цитирования: Кари А.Е., Евдокимова Н.В. Особенности композиционного состава тела у детей с различной степенью ожирения // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 107–113. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.29.16.011>

Поступила: 25.12.2023

Одобрена: 17.01.2024

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. *Введение.* Биоимпедансометрия является одним из методов, описывающих абсолютное и относительное количество мышечной и жировой ткани, водных секторов организма. Определение закономерностей изменения компонентного состава тела в зависимости от степени ожирения у детей позволит повысить эффективность терапевтических мероприятий, направленных на снижение массы тела. *Цель:* оценить особенности композиционного состава тела у детей с различной степенью ожирения. *Материалы и методы.* Проведено одномоментное исследование, в котором приняло участие 152 ребенка в возрасте 7–17 лет с ожирением на базе клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России: 27 человек с I степенью, 50 человек со II степенью, 42 — с III степенью и 33 имели морбидное ожирение. Группу контроля составили 25 здоровых детей без ожирения. Для оценки композиционного состава тела был использован аппарат «ABC-01 МЕДАСС», г. Санкт-Петербург. Оценивали основные показатели: жировая масса тела (ЖМТ) и ее доля, безжировая (тощая) масса (БМТ) тела, активная клеточная масса (АКМ) и ее доля, скелетно-мышечная масса (СММ) и ее доля, удельный основной обмен (УОО), общая вода в организме (ОВО), внеклеточная жидкость (ВКЖ). *Результаты.* Доля ЖМТ при I–II степени не различается и увеличена на 12–16% при III–IV степени. Количество БМТ повышается с увеличением степени ожирения: I степень — превышение на 22,3%; II степень — на 42,1%, III степень — на 51,1%, IV степень (морбидное) — на 73%. Показатель АКМ по мере возрастания степени ожирения снижается: у детей с I степенью ожирения отклонение АКМ по сравнению с группой контроля было ниже на 9,4%, со II степенью — на 11,8%, с III степенью — на 16,6%, с IV степенью (морбидное) — на 21,15%. Частота встречаемости «саркопенического ожирения» (снижение СММ и ее доли): у 25,5% детей с морбидным ожирением, у 20,5% — с III степенью и 10% — со II степенью. Уровень УОО и ВКЖ не зависят от степени ожирения. Показатель ОВО у детей с I–II степенью одинаковый и увеличен на 24,7%, с III степенью — на 44,1%, с IV степенью (морбидное) — на 63%. *Заключение.* Ожирение влияет на изменение параметров композиционного состава тела у детей. Эти изменения различны и зависят от степени ожирения. Наиболее выраженные нарушения наблюдаются у подростков с длительно текущим морбидным ожирением.

Ключевые слова: дети; ожирение; степень ожирения; композиционный состав тела.

FEATURES OF BODY COMPOSITION IN CHILDREN WITH DIFFERENT DEGREES OF OBESITY

© Anastasya E. Kari, Nina V. Evdokimova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Nina V. Evdokimova — Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-9812-6899 SPIN: 6552-7359

For citation: Kari AE, Evdokimova NV. Features of body composition in children with different degrees of obesity. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024; 12(1):107-113. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.29.16.011>

Received: 25.12.2023

Revised: 17.01.2024

Accepted: 25.01.2024

Abstract. *Introduction.* Bioimpedansometry is one of the methods that describes the absolute and relative amount of muscle and fat tissue, water sectors of the body. Determining the patterns of changes in the component composition of the body depending on the degree of obesity in children will improve the efficiency of therapeutic actions aimed at reducing body weight. *The aim:* to estimate the features of component composition of the body in children with varying degrees of obesity. *Materials and methods.* 152 children 7–17 years of age with obesity took part in one-time research based on the Clinic of Saint Petersburg State Pediatric Medical University: 27 people with I degree, 50 people with II degree, 42 with III degree and 33 had morbid obesity. The control group consisted of 25 healthy children without obesity. For evaluating the composition of the body, the “ABC-01 MEDASS-device” was used, St. Petersburg. The main indicators were estimated: body fat mass and its share, lean body mass, active cell mass and its share, skeletal muscle mass and its share, specific basal metabolic rate, total body water and extracellular water. *Results.* The proportion of body fat mass at I–II degrees is not expressed and increases by 12–16% at III–IV degrees of obesity. The lean body mass increases with increasing the degree of obesity: I degree — 22.3% increasing; II degree — 42.1% increasing, III degree — 51.1% increasing, IV degree (morbid obesity) — 73% increasing. The indicator of Active cell mass decreases as the degree of obesity increases. The deviation of active cell mass in children with I degree of obesity was lower by 9.4% compared to the control group, with II degree — by 11.8%, with III degree — by 16.6%, with IV degree (morbid) — by 21.15%. The incidence of “sarcopenic obesity” (decrease in skeletal muscle mass and its proportion): in 25.5% of children with morbid obesity, in 20.5% with III degree and 10% with II degree. The indicator of total body water in children with I–II degrees of obesity is the same and increased by 24.7%, with III degrees — by 44.1%, with IV degrees (morbid) — by 63%. *Conclusion.* Obesity has an influence on the body composition parameters in children. These changes are different and depend on the degree of obesity. The most expressed disorders are observed in adolescents with long-term morbid obesity.

Key words: children; obesity; degree of obesity; body composition.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Обеспокоенность медицинского сообщества связана с его прогрессирующим ростом среди детского населения. К 2022 году этот показатель в РФ достиг 27% [1, 2]. Значимость проблемы ожирения в педиатрической практике определяется неблагоприятным прогнозом в виде развития метаболических нарушений и коморбидной патологии [2–4]. В качестве диагностического критерия ожирения у детей рекомендовано определение величины индекса массы тела (ИМТ) [5]. Однако его оценка не всегда является достаточной, так как он не отражает соотношение между составляющими массы тела — тощей и жировой массой. Непосредственно оценить количество жировой ткани в организме сложно, для этого используется биоимпедансный анализ состава тела (БИА). Это неинвазивная и широкодоступная медицинская диагностическая технология для анализа композиционного состава тела (объемы водных секторов, безжировая и жировая массы, активная клеточная масса и др.) и объективной оценки нутритивного статуса человека. Она основана на измерении электрического сопротивления тканей (импеданса) при прохождении через них низкоинтенсивного электрического тока [6]. Применение БИА позволяет создать оптимальный комплекс воздействий по эффективному снижению веса с контролем показателей в динамике [7–10].

В последние годы увеличилось количество научных публикаций, связанных с исследованиями состава тела при ожирении у детей [11–13]. Тем не менее не до конца изучен вопрос об изменениях и различиях в содержании костной, жировой и мышечной массы тела в зависимости от степени ожирения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить особенности композиционного состава тела у детей с различной степенью ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование, в котором приняло участие 152 ребенка в возрасте 7–17 лет с ожирением (мальчики: n=73; девочки: n=79) на базе клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. За основу разделения пациентов на группы была принята степень ожирения:

- 1-я группа — дети с I степенью ожирения (17,7%; n=27);
- 2-я группа — дети со II степенью ожирения (33%; n=50);
- 3-я группа — дети с III степенью ожирения (27,6%; n=42);
- 4-я группа — дети с IV степенью (морбидным) ожирением (21,7%; n=33).

Группу контроля составили 25 детей без ожирения.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Для оценки композиционного состава тела был использован аппарат

«ABC-01 МЕДАСС» (г. Санкт-Петербург), подключенный к персональному компьютеру с установленным программным обеспечением. Исследование выполняли в положении пациентов лежа на спине с корректным расположением электродов. Оценивали основные показатели в абсолютных числах и процентах отклонения от нормы: жировая масса тела (ЖМТ, кг), процент отклонения от нормы ЖМТ, доля жировой массы (ЖМТ, %), процент отклонения от нормы доли ЖМТ, безжировая (тощая) масса тела (БМТ, кг), процент отклонения от нормы БМТ, активная клеточная масса (АКМ, кг), доля активной клеточной массы (АКМ, %), процент отклонения от нормы доли АКМ, скелетно-мышечная масса (СММ, кг), процент отклонения от нормы СММ, доля скелетно-мышечной массы (СММ, %), процент отклонения от нормы доли СММ, удельный основной обмен (УОО, ккал/м в сутки), процент отклонения от нормы УОО, основной обмен (ОО, ккал/сут), общая вода в организме (ОВО, кг), процент отклонения от нормы ОВО, внеклеточная жидкость (ВКЖ, кг), процент отклонения от нормы ВКЖ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). Поскольку большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки достоверности различий между изучаемыми подгруппами использовался критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значения роста в исследуемой группе детей с ожирением составили 159,7 [120;198] см. Физическое развитие выше среднего и высокое было выявлено у 76% подростков. Показатели массы тела в основной группе — 84,3 [40,8;169] кг. Окружность

тали составила 100 [85;115] см, окружность бедер — 98 [91;105] см. Распределение подкожной жировой клетчатки было неравномерным, с акцентом на животе. Половое развитие детей соответствовало II–V стадии по Таннеру.

Жировая масса

У всех детей с ожирением в 100% случаев выявлено превышение показателя жировой массы по сравнению с группой контроля ($p=0,03$) (рис. 1).

Превышение доли ЖМТ по сравнению с группой контроля у детей с I–II степенью составило 8,4%, с III степенью — 12,7%, с IV степенью — 16,2% ($p=0,01$).

ЖМТ в основной исследуемой группе детей с ожирением имела прямую сильную корреляционную связь с ИМТ ($r=0,95$) и БМТ ($r=0,91$). Средней силы корреляция выявлена между показателями ИМТ и БМТ ($r=0,61$), что говорит о том, что рост ИМТ при избытке веса и ожирении происходит преимущественно за счет повышения ЖМТ. В меньшей степени на значение ИМТ у детей с ожирением влияет БМТ.

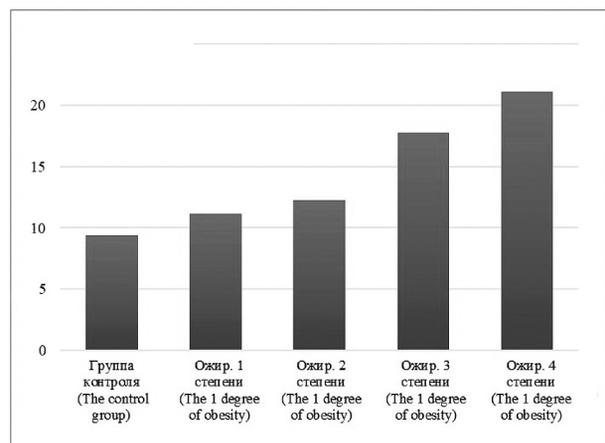


Рис. 1. Средние значения жировой массы (кг) у детей с ожирением и в группе контроля

Fig. 1. Mean values of fat mass (kg) in obese children and in the control group

Таблица 1. Количество тощей массы у детей с различной степенью ожирения

Table 1. Amount of lean mass in children with different degrees of obesity

Исследуемая группа / The study group	Среднее значение количества тощей массы, кг / The mean of lean mass, kg	Превышения БМТ по сравнению с группой контроля, % / The excesses of the lean body mass compared to the control group, %
Группа контроля / The control group	40,25	
Ожирение I степени / The I degree of obesity	49,22	22,3%
Ожирение II степени / The II degree of obesity	57,19	42,1%
Ожирение III степени / The III degree of obesity	60,82	51,1%
Ожирение IV степени / The IV degree of obesity	69,63	73%

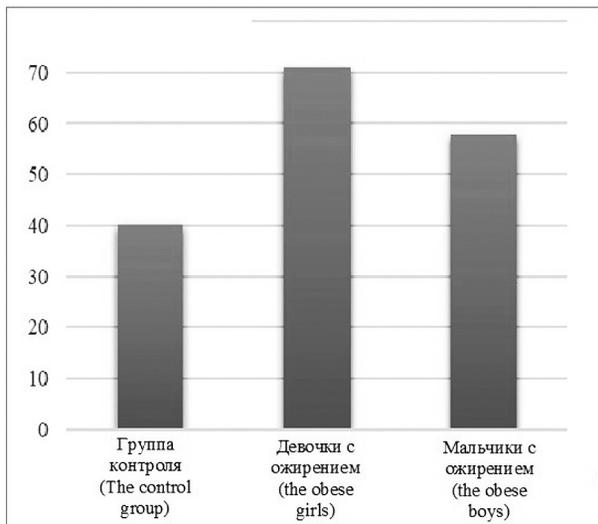


Рис. 2. Средние значения доли тощей массы (кг) у девочек и мальчиков с ожирением и в группе контроля
Fig. 2. Mean values of lean mass percentage (kg) in obese girls and boys and in the control group

Тощая масса (безжировая)

Средние значения БМТ у детей в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Статистически значимое превышение БМТ было выявлено у 30% подростков 13–17 лет с ожирением ($p=0,0001$). Отмечалась значительная разница в степени превышения БМТ у девочек — на 72,9% и у мальчиков — на 41,3% ($p=0,02$) (рис. 2).

Процент отклонения БМТ различался в группах с разными степенями ожирения: в 1-й группе — превышение на 22,3%; во 2-й группе — на 42,1%, в 3-й группе — на 51,1%, в 4-й группе — на 73% ($p=0,003$) (рис. 3).

Активно-клеточная масса

Активно-клеточная масса (АКМ) включает активно метаболизирующие мышечные клетки, клетки внутренних органов, нервной ткани. Идеальный показатель доли АКМ составляет 50–56% [6]. Важность поддержания в норме показателя АКМ подтверждена рядом исследований, по данным которых АКМ является «плацдармом для сжигания жиров» в процессе снижения массы тела. Снижение количества метаболически активных клеток приводит к снижению скорости обмена веществ и вызывает чувство постоянного голода, сигнализируя о том, что клетки организма получают недостаточное питание, несмотря на большое количество энергетических запасов в организме [2]. Предполагая, что дети с ожирением испытывают большее чувство голода по сравнению с детьми с нормальной массой тела, можно утверждать, что низкий уровень АКМ является серьезным препятствием в процессе похудения.

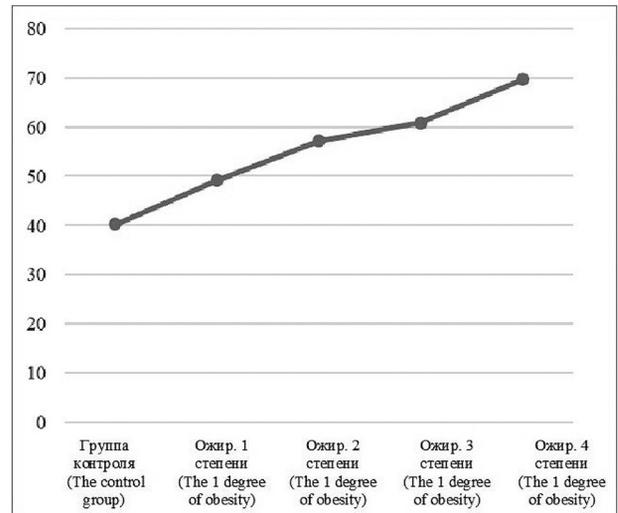


Рис. 3. Уровень отклонения доли тощей массы (%) у детей с различной степенью ожирения

Fig. 3. Level of deviation of lean mass percentage (%) in children with different degrees of obesity

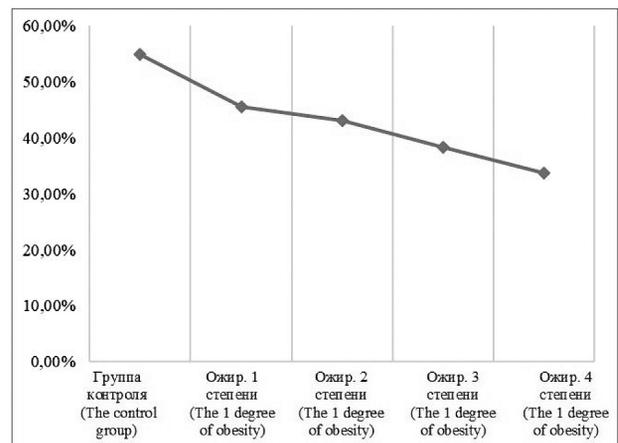


Рис. 4. Зависимость уровня АКМ от степени ожирения

Fig. 4. Dependence of ACM level on the degree of obesity

Наблюдается тенденция к снижению АКМ по мере возрастания степени ожирения: у детей с I степенью ожирения отклонение АКМ по сравнению с группой контроля было ниже на 9,4%, со II степенью — на 11,8%, с III степенью — на 16,6%, с IV степенью — на 21,15% ($p=0,003$) (рис. 4).

Скелетно-мышечная масса

У 56% исследуемых детей с ожирением выявлено снижение уровня СММ и ее доли ($p \leq 0,05$). Нормальная доля СММ — у 29% и у 15% — повышение доли СММ ($p \leq 0,05$). Состояние прогрессирующей потери мышечной массы наиболее изучено у пациентов пожилого возраста и детей с онкологическими заболеваниями, детским церебральным параличом, в послеоперационном периоде и носит название

«саркопения» [9, 10]. «Саркопения» на фоне ожирения у детей является малоизученной проблемой и заслуживает отдельного внимания [10]. Частота «саркопении» увеличивалась с ростом степени ожирения: 25,5% исследуемых из пациентов со сниженной долей СММ имели IV степень ожирения (морбидное), 20,5% — III степень и 10% — III степень (рис. 5). У 88,1% исследуемых детей с низкой долей СММ отмечалось затяжное (>5 лет) течение ожирения, диагностированное в раннем возрасте, прогрессирующее в пубертатном периоде.

Удельный основной обмен

При оценке УОО обнаружено, что в группе пациентов с ожирением показатели превышали таковые в группе контроля. Корреляционное исследование демонстрирует наличие прямой связи между уровнем АКМ в основной группе детей с ожирением и уровнем УОО в этой группе ($r=0,84$). Между уровнем УОО и ЖМТ обнаружена слабая прямая корреляционная связь ($r=0,27$), что говорит об увеличении УОО при ожирении за счет увеличения количества метаболизирующих клеток, а не

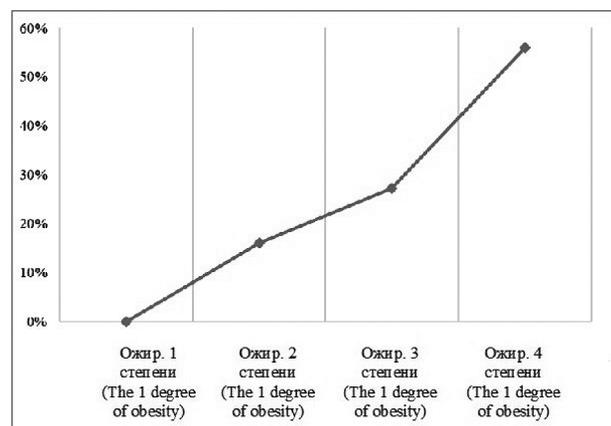


Рис. 5. Частота «саркопении» среди детей с различной степенью ожирения

Fig. 5. Frequency of «sarcopenia» among children with different degrees of obesity

жировой ткани. Статистически значимых различий в уровне УОО в зависимости от степени ожирения не обнаружено.

Общая вода в организме

В 100% случаев выявлено превышение количества ОВО у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы (табл. 2).

С увеличением степени ожирения отмечалось увеличение ОВО, при этом у девочек больше, чем у мальчиков (на 70,2 и 41% соответственно) ($r=0,91$, $p=0,001$). У детей с I–II степенью — на 24,7%, с III степенью — на 44,1%, с IV степенью — на 63% ($r=0,92$, $p=0,002$). Интерес представляет разница в степени превышения уровня ОВО между мальчиками и девочками с IV степенью ожирения на 39,7 и 67,3% соответственно ($p=0,0002$).

По данным ряда исследователей, удельный вес воды в жировой ткани значительно меньше, чем в мышечной [6]. Таким образом, наибольший вклад в повышение уровня ОВО вносит именно мышечная масса, а не жировая, что подтверждается данными корреляционной взаимосвязи АКМ и ОВ ($r=0,9$).

Внеклеточная жидкость

Изменение значений ВКЖ обнаружено у детей с ожирением только старшего школьного возраста (15–17 лет). Снижение количества ВКЖ выявлено у 26% детей с ожирением III–IV степени, повышение — у 6,2% ($p=0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение вносит весомый вклад в изменение параметров композиционного состава тела у детей. Они различны и зависят от степени ожирения. Наиболее выраженные нарушения наблюдаются у подростков с длительно текущим морбидным ожирением.

ВЫВОДЫ

1. Доля ЖМТ при I–II степени не различается и увеличена на 12–16% при III–IV степени.

Таблица 2. Средние значения ОВО у детей с ожирением по сравнению с группой контроля

Table 2. Mean values of total body water in obese children compared to the control group

Исследуемая группа / The study group	Среднее значение уровня ОВО, кг / Mean values of total body water, kg	Превышения по сравнению с группой контроля, % / The excesses compared to the control group, %
Группа контроля / The control group	44,3	
Ожирение I степени / The I degree of obesity	54,75	23,61
Ожирение II степени / The II degree of obesity	55,24	24,7
Ожирение III степени / The III degree of obesity	63,84	44,11
Ожирение IV степени / The IV degree of obesity	72,21	63

2. Количество БМТ повышается с увеличением степени ожирения: I степень — превышение на 22,3%; II степень — на 42,1%, III степень — на 51,1%, IV степень (морбидное) — на 73%.

3. Показатель АКМ по мере возрастания степени ожирения снижается: у детей с I степенью ожирения отклонение АКМ по сравнению с группой контроля было ниже на 9,4%, со II степенью — на 11,8%, с III степенью — на 16,6%, с IV степенью (морбидное) — на 21,15%.

4. Частота встречаемости «саркопенического ожирения» (снижение СММ и ее доли): у 25,5% детей с морбидным ожирением, у 20,5% — с III степенью и 10% — со II степенью.

5. Уровень УОО и ВКЖ не зависят от степени ожирения.

6. Показатель ОВО у детей с I–II степенью одинаковый и увеличен на 24,7%, с III степенью — на 44,1%, с IV степенью (морбидное) — на 63%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-

анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.

2. Хавкин А.И., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(1): 32–41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41.

3. Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 83–9. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-83-89.

4. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г. Риск артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом в возрастном аспекте. Лечащий врач. 2015; 1: 32.

5. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. Проблемы Эндокринологии. 2021; 67(5): 67–83. DOI: 10.14341/probl12802.

6. Николаев Д.В., Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2016: 152.

7. Кари А.Е. Оценка композиционного состава тела у детей с ожирением. Forcipe. 2022; 5(S3): 922–3.

8. Герасимчик О.А., Гириш Я.В. Композиционный состав тела у детей и подростков с ожирением. Трансляционная медицина. 2019; 6(1): 51–7. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-1-51-57.

9. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Таран Н.Н. и др. Характеристика состава тела у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии. Children's Medicine of the North-West. 2022; 10(1): 62–9.

10. Окороков П.Л., Калинин А.Л., Стребкова Н.А. и др. Сравнительная оценка энергетического обмена, особенностей композиционного состава тела и метаболических нарушений у детей с гипоталамическим и конституционально-экзогенным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(3): 249–56. DOI: doi.org/10.14341/omet12552.

11. De-Mateo-Silleras B., de-la-Cruz-Marcos S., Alonso-Izquierdo L. et al. Bioelectrical impedance vector analysis in obese and overweight children. PLoS One. 2019; 14(1): e0211148. DOI: 0.1371/journal.pone.0211148.

12. Gutiérrez-Marín D., Escribano J., Closa-Monasterolo R. et al. Validation of bioelectrical impedance analysis for body composition assessment in children with obesity aged 8-14y. Clin Nutr. 2021; 40(6): 4132–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.001.

13. Leskinen T., Eloranta A.M., Tompuri T. et al. Changes in body composition by age and obesity status in

preschool-aged children: the STEPS study. *Eur J Clin Nutr.* 2021; 75(1): 57–65. DOI: 10.1038/s41430-020-0678-4.

REFERENCES

1. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. K voprosu ob epidemiologii ozhireniya u detey i podrostkov (sistematischeskiy obzor i meta-analiz nauchnykh publikatsiy za 15-letniy period). [Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period)]. *Problems of practical pediatrics.* 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (in Russian).
2. Khavkin A.I., Novikova V.P., Evdokimova N.V. Pitaniye kak sposob kontrolya khronicheskogo vospaleniya nizkoy intensivnosti cherez korrektsiyu kishhechnoy mikrobyoty. [Dietary control of low-grade chronic inflammation by correcting gut microbiota]. *Problems of pediatric nutritiology.* 2022; 20(1): 32–41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41. (in Russian).
3. Mil'ner E.B., Evdokimova N.V., Novikova V.P., Khavkin A.I. Pitaniye kak sposob kontrolya khronicheskogo vospaleniya nizkoy intensivnosti cherez korrektsiyu kishhechnoy mikrobyoty. [Cardiovascular risks in obese adolescents]. *Problems of practical pediatrics.* 2022; 17(5): 83–9. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-83-89. (in Russian).
4. Bolotova N.V., Posokhova N.V., Dronova E.G. Risk arterial'noy gipertenzii u detey s metabolicheskim sindromom v vozrastnom aspekte. [The risk of hypertension in children with metabolic syndrome in the age aspect]. *The Practitioner.* 2015; 1: 32. (in Russian).
5. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V. i dr. Ozhirenie u detey. [Obesity in children]. *Klinicheskie rekomendatsii. Problems of Endocrinology.* 2021; 67(5): 67–83. DOI: 10.14341/probl12802. (in Russian).
6. Nikolaev D.V., Shchelykalina S.P. Lektsii po bioimpedansnomu analizu sostava tela cheloveka. [Lectures on bioimpedance analysis of human body composition]. Moskva: RIO TsNIOIZ MZ RF; 2016: 152. (in Russian).
7. Kari A.E. Otsenka kompozitsionnogo sostava tela u detey s ozhireniem. [Body composition evaluation in children with obesity]. *Forcipe.* 2022; 5(S3): 922–3. (in Russian).
8. Gerasimchik O.A., Girsh Ya.V. Kompozitsionnyy sostav tela u detey i podrostkov s ozhireniem. [Composition of the body in obese children and adolescents]. *Translyatsional meditsine.* 2019; 6(1): 51–7. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-1-51-57. (in Russian).
9. Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Taran N.N. i dr. Kharakteristika sostava tela u detey s ozhireniem v zavisimosti ot komorbidnoy patologii. [Characterization of body composition in obese children depending on comorbid pathology]. *Children's Medicine of the North-West.* 2022; 10(1): 62–9. (in Russian).
10. Okorokov P.L., Kalinin A.L., Strebkova N.A. i dr. Sravnitel'naya otsenka energeticheskogo obmena, osobennostey kompozitsionnogo sostava tela i metabolicheskikh narusheniy u detey s gipotalamicheskimi i konstitutsional'no-ekzogennymi ozhireniem. [Comparative assessment of energy metabolism, body composition and metabolic features in children with hypothalamic and simple obesity]. *Obesity and metabolism. Ozhirenie i metabolism.* 2020; 17(3): 249–56. DOI: doi.org/10.14341/omet12552. (in Russian).
11. De-Mateo-Silleras B., de-la-Cruz-Marcos S., Alonso-Izquierdo L. et al. Bioelectrical impedance vector analysis in obese and overweight children. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0211148. DOI: 0.1371/journal.pone.0211148.
12. Gutiérrez-Marín D., Escribano J., Closa-Monasterolo R. et al. Validation of bioelectrical impedance analysis for body composition assessment in children with obesity aged 8-14y. *Clin Nutr.* 2021; 40(6): 4132–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.001.
13. Leskinen T., Eloranta A.M., Tompuri T. et al. Changes in body composition by age and obesity status in preschool-aged children: the STEPS study. *Eur J Clin Nutr.* 2021; 75(1): 57–65. DOI: 10.1038/s41430-020-0678-4.

УДК [616.61+504.064.36]-053.2+616.12-007-053.1-008-036.12
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.64.48.012

МОНИТОРИНГ ОКСИГЕНАЦИИ ТКАНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

© Екатерина Анатольевна Соловьева, Екатерина Павловна Романова,
Евгений Владимирович Тризна, Константин Викторович Пшениснов,
Юрий Станиславович Александрович

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Константин Викторович Пшениснов — д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1113-5296 SPIN: 8423-4294

Для цитирования: Соловьева Е.А., Романова Е.П., Тризна Е.В., Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Мониторинг оксигенации тканей почек у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 114–122. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.64.48.012>

Поступила: 11.12.2023

Одобрена: 29.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. *Введение.* Тканевая оксиметрия является одним из наиболее перспективных методов оценки эффективности перфузии у детей в критическом состоянии, что особенно справедливо для новорожденных с пороками развития сердца, однако она не является рутинным методом диагностики в неонатальных отделениях реанимации и интенсивной терапии, что требует ее более широкого внедрения. *Цель исследования* — демонстрация возможностей продленного NIRS-мониторинга оксигенации тканей почек с целью определения дальнейшей тактики ведения новорожденных с врожденными пороками сердца. *Пациенты и методы.* Представлены три клинических случая применения продленного неинвазивного мониторинга почечной оксигенации у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, сопровождающимися системной гипоперфузией, в периоперационном периоде. *Результаты.* Продемонстрировано, что оценка показателей оксигенации тканей почек позволяет принять обоснованное решение о коррекции мероприятий интенсивной терапии и необходимости проведения экстренного кардиохирургического вмешательства. В ряде случаев NIRS-мониторинг позволяет избежать раннего перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких, что отражено в описании третьего случая. *Заключение.* Неинвазивный прикроватный мониторинг тканевой оксигенации в режиме реального времени является высокоэффективным методом диагностики системной гипоперфузии и должен более широко использоваться в отделениях неонатальной реанимации и интенсивной терапии, особенно у новорожденных с врожденным пороком сердца, у которых риск развития шока различного генеза крайне высок.

Ключевые слова: тканевая оксиметрия; новорожденные; критические врожденные пороки сердца; системная гипоперфузия.

MONITORING OF RENAL TISSUE OXYGENATION IN YOUNG CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

© Ekaterina A. Solovyeva, Ekaterina P. Romanova, Evgeniy V. Trizna,
Konstantin V. Pshenisnov, Yury S. Aleksandrovich

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Konstantin V. Pshenisnov — Doctor of Medical Sciences, Professor of anesthesiology and intensive care and emergency pediatrics postgraduate education. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1113-5296 SPIN: 8423-4294

For citation: Solovyeva EA, Romanova EP, Trizna EV, Pshenisnov KV, Aleksandrovich YuS. Monitoring of renal tissue oxygenation in young children with congenital heart disease in the perioperative period. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):114-122. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.64.48.012>

Received: 11.12.2023

Revised: 29.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. *Introduction.* Tissue oximetry is one of the most promising methods for assessing the efficiency of systemic perfusion in children in critical condition, which is especially true for newborns with heart defects, but it is not a routine method of diagnosing systemic hypoperfusion in neonatal intensive care units, which requires its wider implementation. The *aim of the study* is to demonstrate the possibilities of prolonged NIRS-monitoring of renal tissue oxygenation to determine further tactics of management of newborns with congenital heart disease. *Patients and methods.* Three clinical cases of prolonged noninvasive monitoring of renal oxygenation in infants with congenital heart disease accompanied by systemic hypoperfusion in the perioperative period are presented. *Results.* It was demonstrated that on the basis of renal tissue oxygenation indices it is possible to make an informed decision on the correction of intensive care measures and the need for emergency cardiac surgery. In some cases, NIRS-monitoring allows to avoid early intubation and invasive ventilation of lungs, which is reflected in the description of the third case. *Conclusion.* Noninvasive real-time bedside monitoring of tissue oxygenation is a highly effective method of diagnosing systemic hypoperfusion and should be more widely used in neonatal intensive care units, especially in neonates with CHD, in whom the risk of shock of various genesis is extremely high.

Key words: *tissue oximetry; neonate; critical congenital heart disease; systemic hypoperfusion.*

ВВЕДЕНИЕ

Применение параинфракрасной спектроскопии (near-infrared spectroscopy) для оценки адекватности церебральной перфузии и оксигенации впервые было предложено F.F. Jobsis в 1977 г. [1]. В последующем его идея была реализована путем создания мониторов для оценки насыщения ткани головного мозга и других внутренних органов кислородом.

Принцип метода NIRS основан на способности живых тканей пропускать свет в диапазоне, близком к инфракрасному спектру (740–3000 нм), максимально эта способность отмечается в интервале 600–1000 нм. При прохождении светового пучка через ткани внутренних органов пигментные соединения, известные как хромофоры, поглощают свет. Ткани человека содержат множество компонентов, для которых хорошо изучены спектры поглощения света с длиной волны, близкой к инфракрасному диапазону, концентрация которых меняется в зависимости от оксигенации тканей и уровня оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и цитохром а-а₃. Помимо оксигемоглобина и дезоксигемоглобина поглощать световой пучок в спектре, близком к инфракрасному излучению, способны и другие гемоглобиновые соединения, в частности карбоксигемоглобин, однако в физиологических условиях общая погрешность при отсутствии учета оптических свойств этих соединений не превышает 1% [2, 3]. На венозный компонент приходится около 75–85% объема кровотока, а поскольку мониторинг с использованием технологии NIRS не зависит от наличия пульсовой волны, данные, полученные в ходе исследования, отражают средневзвешенную (на 75–85% венозную) концентрацию оксигемоглобина исследуемой области [4]. На показатели значения NIRS могут влиять многочисленные факторы, но двумя основными из них являются перфузия тканей

и утилизация кислорода тканями. Таким образом, NIRS косвенно отражает баланс между доставкой и потреблением кислорода. Поскольку сигнал тканевого оксиметра распространяется по закону Бугера–Ламберта–Бера, который гласит об ослаблении параллельного монохроматического пучка света при распространении его в поглощающей среде и отражает информацию о сосудах диаметром менее 1 мм, NIRS-мониторинг является удобным инструментом для оценки висцеральной перфузии, что выгодно отличает его от доплерографии, которая позволяет оценить эффективность кровотока в более крупных кровеносных сосудах в ограниченный момент времени [5].

В первую очередь данный метод мониторинга получил широкое распространение в нейрохирургии, в дальнейшем церебральный NIRS-мониторинг стал использоваться в различных областях медицины [6]. В частности, в кардиохирургии он применяется в качестве единственного варианта нейромониторинга или в составе комбинированного нейромониторинга при кардиохирургических операциях. Установлено, что использование метода параинфракрасной спектроскопии при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением позволяет выявлять эпизоды церебральной ишемии с большей частотой, чем предполагалось ранее, что, в свою очередь, позволяет значительно уменьшить частоту церебрально-васкулярных интраоперационных осложнений в кардиохирургии [7–9].

С 1980 г. появляются исследования об эффективности использования NIRS для мониторинга церебральной, тканевой и органной перфузии у новорожденных и детей раннего возраста [10, 11]. Излучение, близкое к инфракрасному спектру, поглощается в основном в дерме, но около 30% светового потока проникает на глубину до 30 мм, достигая

подкожного жирового слоя и расположенных под ним органов [12]. Такая проникающая способность параинфракрасного излучения, с одной стороны, и незначительная толщина покровных тканей у новорожденных, с другой, позволяют оценить эффективность оксигенации и перфузии почек, кишечника, печени, мышц и головного мозга [13, 14].

В настоящий момент имеется множество исследований по использованию церебральной оксиметрии у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца (ВПС), при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. Разработаны специальные протоколы, учитывающие показатели церебральной оксиметрии для определения клинической тактики во время кардиохирургических операций с целью улучшения долгосрочного неврологического прогноза [15–19].

Имеются исследования органной перфузии у недоношенных новорожденных с целью ранней диагностики некротизирующего энтероколита, в одном из которых было продемонстрировано, что показатели региональной оксиметрии абдоминальной области коррелируют с объемно-скоростными характеристиками в верхней брыжеечной артерии, полученными при доплеровском исследовании [20]. В нескольких работах было отмечено, что у недоношенных младенцев с клиническими проявлениями некротизирующего энтероколита (НЭК) отмечались более низкие показатели абдоминальной оксигенации и меньшая вариабельность показателя относительно базового значения по сравнению с контрольной группой [21, 22]. Доказана эффективность применения параинфракрасной спектроскопии у детей с ВПС, в качестве предиктора развития НЭК в послеоперационном периоде [23]. А.Г. DeWitt и соавт. продемонстрировали возможность продленного мониторинга органной перфузии методом параинфракрасной спектроскопии с целью оценки рисков развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с ВПС, в том числе с функционально единым желудочком (ФЕЖ) [24]. В исследование было включено 64 новорожденных, которым проводилась бивентрикулярная коррекция ВПС или паллиативные вмешательства. В послеоперационном периоде контролировался органный кровоток до и во время начала энтерального кормления, чтобы определить, связаны ли изменения полученных показателей с риском развития некротизирующего энтероколита. Доказанный некротический энтероколит или подозрение на него отмечалось у 32% пациентов с ФЕЖ, в то время как у детей с бивентрикулярной коррекцией он отсутствовал, что явилось статистически значимым ($p=0,001$). По сравнению с пациентами с подозрением на НЭК или без него, дети с доказанным НЭК

имели более низкие показатели спланхического rSO_2 (32,6% против 47%; $p=0,05$).

Несомненным преимуществом метода является неинвазивность и безопасность для пациентов, отсутствие ограничений по длительности применения, возможность оценки тканевой оксигенации в режиме реального времени, что позволяет отслеживать изменения на фоне терапевтических мероприятий, влияющие на сосудистое сопротивление, баланс легочного и системного кровотока. В то же время нельзя не отметить, что, по мнению некоторых экспертов, имеются трудности в определении критических значений показателей органной перфузии и устранения артефактов, возникающих при движении пациента, что ограничивает применение NIRS для мониторинга спланхического кровотока [25].

Несмотря на перспективность NIRS-мониторинга в кардиоанестезиологии, в том числе у новорожденных с ВПС, широкого применения в практической деятельности отделений реанимации и интенсивной терапии с целью оценки эффективности органной перфузии данная методика не получила [26, 27].

При этом нельзя не отметить, что именно новорожденные с ВПС подвержены высокому риску тяжелых нарушений системной перфузии, что делает непрерывный мониторинг почечной оксигенации наиболее перспективным методом для оценки изменений регионального кровотока еще до того, как произойдет необратимое органное повреждение.

Мы полагаем, что имеющиеся в настоящее время данные, несмотря на некоторые ограничения, позволяют использовать оценку тканевой оксигенации и перфузии как полезный инструмент для повышения эффективности мероприятий интенсивной терапии у детей с ВПС и гемодинамикой ФЕЖ [24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продemonстрировать возможности продленного NIRS-мониторинга оксигенации тканей почек с целью определения дальнейшей тактики ведения новорожденных с ВПС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Представлены три клинических случая применения продленного неинвазивного мониторинга почечной оксигенации у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, сопровождающихся системной гипоперфузией, в периоперационном периоде.

Датчик для оценки региональной оксигенации почек размещали согласно рекомендациям M.W. Haerig и соавт. (2020): ниже реберного края и над гребнем подвздошной кости, при этом кончик датчика располагался латерально от позвоночника,

а считывающий конец датчика заворачивался вокруг боковой поверхности (рис. 1) [27].

Клинический случай № 1

Новорожденный мальчик, 1 месяц жизни. Диагноз: ВПС, критический стеноз аортального клапана. Открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. Дуктус-зависимое системное кровообращение. Анамнез матери без особенностей. Роды 2-е срочные в 41 неделю и 1 день. Диагноз подтвержден по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). На 7-е сутки жизни выполнена открытая аортальная комиссуротомия, плоскостная резекция створок в условиях искусственного кровообращения. В послеоперационном периоде отмечалась зависимость от высокого положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) в пределах 7–8 мм вод.ст. (при попытке снижения параметров — клинико-рентгенологическая картина отека легких), инотропной поддержки, интолерантность к энтеральному питанию в связи с сохраняющейся клинической картиной пареза кишечника, наблюдались потребность в постоянной стимуляции диуреза высокими дозами петлевых диуретиков, развитие хилоперитонеума. При проведении ЭхоКГ выявлена недостаточность митрального клапана II–III степени. Несмотря на проводимую консервативную терапию, данные проявления сохранялись. По данным оценки органного кровотока методом доплерографии на фоне анальгоседации отмечен минимальный реверс на почечных артериях и вертебробазиллярных артериях (ВБА), что не соответствовало имеющейся клинической картине. С целью оценки значимости митральной регургитации и сопутствующей ей гипоперфузии органов брюшной полости и почек в динамике инициирован постоянный продленный NIRS-мониторинг почечного кровотока.

По результатам мониторинга выявлена значимая гипоперфузия — средние значения сатурации по данным мониторинга были на 53–55% ниже показателей транскутанной пульсоксиметрии, средние значения составляли 43–47%, с регулярными эпизодами десатурации до 25–28% при пробуждении и активизации пациента. По совокупности клинико-инструментальных данных было принято решение о проведении повторного оперативного вмешательства. В возрасте 1,5 месяцев жизни выполнено протезирование митрального клапана механическим протезом «Карбомедикс» диаметром 16 мм, ревизия аортального клапана, плоскостная резекция створок аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиоплегии (КП). Ранний послеоперационный период — без особенностей. Инотропная поддержка прекращена на 2-е сутки после операции. На 10-е

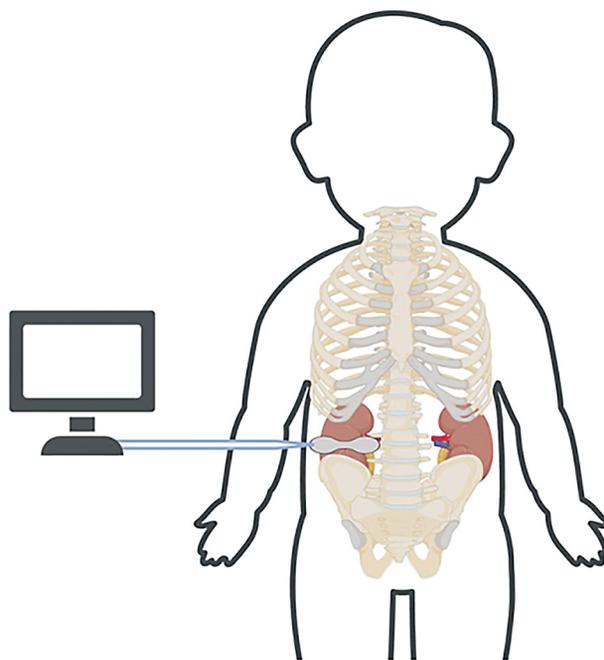


Рис. 1. Расположение неонатального почечного датчика NIRS

Fig. 1. Neonatal renal NIRS sensor location

сутки периоперационного периода пациент экстубирован, переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких, на фоне регрессирования пареза кишечника начато энтеральное питание с постепенным расширением до полной возрастной потребности в течение трех недель. На 20-е сутки респираторная поддержка прекращена. Хилоперитонеум регрессировал на 5-е сутки после операции. В демонстрируемом случае NIRS-мониторинг позволил подтвердить наличие гипоперфузии в режиме реального времени и принять решение о необходимости повторного оперативного вмешательства.

Клинический случай № 2

Мальчик Б., 7 месяцев жизни. Диагноз основной: Врожденный порок сердца: синдром гипоплазии левых отделов сердца (атрезия митрального клапана, гипоплазия левого желудочка, атрезия аортального клапана, гипоплазия дуги аорты). Порок диагностирован пренатально. На 6-е сутки жизни выполнена модифицированная операция Норвуда (правый желудочек — легочная артерия) клапаносодержащим бicuspidализированным аллокондуитом, атроисептостомия в условиях искусственного кровообращения, антеградной перфузии головного мозга и кардиоплегии. Течение послеоперационного периода гладкое, соответствовало характеру, объему и срокам проведенного оперативного вмешательства. В 1,5 месяца выписан домой, планировался следующий этап кардиохирургической

коррекции. В 5,5 месяцев развился тромбоз аллокондуита с тяжелой ишемией миокарда, острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, проводилась тромболитическая терапия с положительным эффектом. В 6 месяцев выполнена операция Гленна. В раннем послеоперационном периоде обращала на себя внимание синусовая тахикардия до 160–170 ударов в минуту, стойкое повышение давления в кавапульмональном анастомозе (15–18 мм рт.ст.). Выявлены ЭхоКГ-признаки дилатации правого предсердия на фоне регургитации на трехстворчатом клапане II–III степени. Несмотря на проводимую в полном объеме консервативную терапию, у ребенка прогрессировала клиническая картина ретроградного отека легких на фоне регургитации на трехстворчатом (системном) клапане и гипоперфузии органов брюшной полости, что проявлялось интолерантностью к энтеральному питанию, выраженной зависимостью от высоких доз петлевых диуретиков для поддержания адекватного темпа диуреза. С целью оценки значимости регургитации на системном клапане и сопутствующей ей гипоперфузии органов брюшной полости и почек в динамике инициирован постоянный продленный NIRS-мониторинг почечного кровотока. По результатам мониторинга была выявлена значимая гипоперфузия — средние значения сатурации по данным мониторинга на 43–45% ниже показателей по данным транскutánной пульсоксиметрии, средние значения составляли 33–37%, с регулярными эпизодами десатурации до 23–26% при пробуждении и активизации пациента. По совокупности клинико-инструментальных данных было принято решение о проведении эндоваскулярного оперативного вмешательства: зондирование камер сердца, вентрикулография сердца, ангиография магистральных сосудов. По результатам проведенного исследования на возвратных ангиопульмограммах определяется контрастирование левого предсердия, отмечается контрастирование легочных вен, которые впадают в левое предсердие; на вентрикулограмме определяется регургитация на трикуспидальном клапане II–III степени, дилатация правого предсердия; Qp/Qs — 0,57/1. На основании полученных данных было принято решение о протезировании системного клапана. В данной ситуации в дополнение к клинической картине и данным ЭхоКГ подтверждение органной гипоперфузии методом продленного NIRS-мониторинга позволило принять решение о проведении инвазивного исследования для определения дальнейшей хирургической тактики.

Клинический случай № 3

Новорожденный мальчик, двое суток жизни. Диагноз основной: Q23.4 Синдром гипоплазии ле-

вых отделов сердца (гипоплазия митрального клапана, гипоплазия левого желудочка, гипоплазия аортального клапана, гипоплазия дуги аорты). Фиброэластоз левого желудочка. Коарктация аорты. Открытый артериальный проток. Открытое овальное окно. Дуктус-зависимое коронарное и системное кровообращение. Беременность протекала на фоне анемии легкой степени, гестоза I половины беременности с госпитализацией в 10/11 недель. По данным ультразвукового исследования в 23/24 недели гестации выявлен ВПС: синдром гипоплазии левых отделов сердца. Микромелия? Роды 1-е срочные путем экстренного кесарева сечения в связи с тяжелой преэклампсией в 39 недель гестации.

Состояние ребенка при рождении удовлетворительное. При поступлении катетеризирована вена пуповины, начата инфузия алпростана. Обращала на себя внимание умеренная анемия, гемоглобин (145 г/л), вероятно, обусловленная, фетоплацентарной трансфузией. В конце первых суток жизни отмечалась стойкая высокая SpO₂ для данного варианта гемодинамики порока, которая находилась в диапазоне 96–97%. По данным кислотно-основного состояния отмечалось нарастание метаболического ацидоза: BE = –9,5 ммоль/л, HCO₃ = 17,8 ммоль/л, клинически отмечалось снижение темпа диуреза до 0,8 мл/кг в час. Клинико-лабораторные данные могли свидетельствовать о дисбалансе системного и легочного кровотока, что характерно для пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, однако, как правило, его клинические проявления возникают на 3–4-е сутки жизни, что обусловлено снижением давления в малом круге кровообращения. С целью оценки адекватности органной перфузии инициирован прикроватный NIRS-мониторинг почечного кровотока. По результатам мониторинга было выявлено отсутствие гипоперфузии — сатурация по данным мониторинга на 3–5% ниже показателей по данным транскutánной пульсоксиметрии, средние значения составляли 87–90%, без эпизодов значимой десатурации. На основании данных мониторинга был сделан вывод об отсутствии дисбаланса легочного и системного кровотока, гипоперфузии органов брюшной полости и почек, что в дальнейшем было подтверждено доплеровским исследованием. Учитывая возраст ребенка и клинико-лабораторные данные, была проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы по индивидуальному подбору. На фоне коррекции анемии отмечались нормализация показателей кислотно-основного состояния, снижение уровня лактата до нормальных значений. Благодаря данным NIRS-мониторинга удалось воздержаться от раннего перевода на ИВЛ и седации с целью ограничения легочного кровотока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная перфузия и оксигенация почек играют решающее значение в исходе критических состояний у новорожденных. В то же время в рутинной практической деятельности отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных недостаточно диагностических инструментов, позволяющих оценить эффективность тканевой оксигенации и кровотока, что, в свою очередь, не позволяет проводить максимально ранние и обоснованные терапевтические вмешательства, направленные на предотвращение или уменьшение степени тканевого повреждения.

В представленных клинических случаях показатели продленного NIRS-мониторинга органного кровотока коррелировали с результатами других инструментальных исследований. Однако следует отметить, что хотя NIRS является перспективной технологией мониторинга органного кровотока у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС в ОРИТ, в настоящее время количество мультицентровых рандомизированных исследований для определения нормативных данных спланхической оксигенации у детей раннего возраста, в том числе у пациентов с гемодинамикой единого желудка, крайне мало.

G. Greisen и соавт. резюмировали проблемы использования тканевой оксиметрии в статье, посвященной перспективе внедрения церебральной оксиметрии: «С одной стороны, церебральная оксиметрия потенциально может стать недорогой, поскольку основана на технологии, которую можно производить массово. Убедительные доказательства пользы для пациентов создадут большой рынок сбыта. С другой стороны, что произойдет, если клиническое применение церебральной оксиметрии не будет разработано в рациональном формате, основанном на фактических данных? Тогда это может стать еще одной дорогостоящей технологией, применяемой случайным образом. Церебральная оксиметрия будет подкреплена неподтвержденными данными, мнением экспертов, активным брендингом и маркетингом. Последствия включают ненужные нарушения и риски для очень уязвимой группы пациентов и истощение ресурсов здравоохранения» [28].

Одним из факторов, облегчающих широкое внедрение оценки почечного кровотока методом NIRS в клиническую практику и интерпретацию полученных данных, служит теоретическая модель нормальной оксигенации почечной ткани у недоношенных новорожденных в течение первого месяца жизни (рис. 2), предложенная M.W. Nager и соавт. (2020) на основании публикаций других авторов, которая отражает показатели насыщения тканей почек кислородом при отсутствии патологии [29, 30].

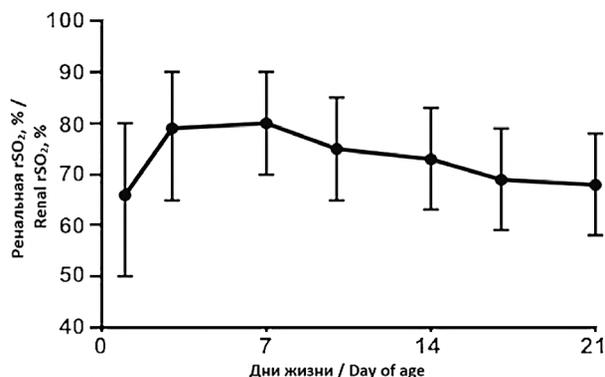


Рис. 2. Показатели нормальной оксигенации тканей почек у недоношенных новорожденных в первый месяц жизни

Fig. 2. Normal renal tissue oxygenation of premature newborns in the first month of life

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивный прикроватный мониторинг тканевой оксигенации в режиме реального времени является высокоэффективным методом диагностики нарушений органной перфузии и оксигенации и должен более широко использоваться в отделениях неонатальной реанимации и интенсивной терапии, особенно у новорожденных с ВПС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования: Соловьева Е.А., Тризна Е.В.; сбор и обработка первичного материала: Соловьева Е.А., Романова Е.П.; написание текста статьи: Соловьева Е.А., Пшениснов К.В.; редактирование: Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Тризна Е.В. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Concept and design of the study: Solovyova E.A., Trizna E.V.; collection and processing of primary material: Solovyova E.A., Romanova E.P.; writing the text of the article: Solovyova E.A., Pshenisnov K.V.; editing: Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Trizna E.V. All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the legal representatives of patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977; 198(4323): 1264–7. DOI:10.1126/science.929199.
2. Kleinman C.S., Seri I. Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; Saunders. 2015: 132–7.
3. Denault A., Deschamps A., Murkin J.M. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 11(4): 274–81. DOI: 10.1177/1089253207311685.
4. Engelhardt B., Gillam-Krakauer M. Use of near-infrared spectroscopy in the management of patients in neonatal intensive care units — an example of implementation of a new technology In: Th. Theophanides (ed.). *Infrared Spectroscopy — Life and Biomedical Sciences*. 2012. DOI: 10.5772/37994. [http:// www.intechopen.com/books/infrared-spectroscopy-life-andbiomedical-sciences/use-of-near-infrared-spectroscopy-in-themanagement-of-patients-in-neonatal-intensive-care-units-a](http://www.intechopen.com/books/infrared-spectroscopy-life-andbiomedical-sciences/use-of-near-infrared-spectroscopy-in-themanagement-of-patients-in-neonatal-intensive-care-units-a). (Access 28.12.2023).
5. De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D. et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*. 2010; 36(11): 1813–25. DOI: 10.1007/s00134-010-2005-3.
6. McCormick P.W., Stewart M., Goetting M.G. et al. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med*. 1991; 19(1): 89–97. DOI: 10.1097/00003246-199101000-00020.
7. Hogue C.W., Levine A., Hudson A., Lewis C. Clinical Applications of Near-infrared Spectroscopy Monitoring in Cardiovascular Surgery. *Anesthesiology*. 2021; 134(5): 784–91. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003700.
8. Ikeda M., Hayashida M., Kadokura Y. et al. Associations among preoperative transthoracic echocardiography variables and cerebral near-infrared spectroscopy values at baseline before anesthesia in patients undergoing cardiac surgery: a retrospective observational study. *Heart Vessels*. 2023; 38(6): 839–48. DOI: 10.1007/s00380-023-02233-0.
9. Soenarto R.F., Hidayat J.K., Eureka O., Auerkari A.N. Can near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring prevent post-operative cognitive dysfunction following open- heart surgery? *J Pak Med Assoc*. 2021; 71(Suppl 2): S10–3.
10. Delpy D.T., Cope M.C., Cady E.B. et al. Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1987; 188: 9–17.
11. Edwards A.D., Wyatt J.S., Richardson C. et al. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet*. 1988; 2(8614): 770–1.
12. Choi J. et al. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: near-infrared spectroscopy approach. *J Biomed Opt*. 2004; 9(1): 221–9.
13. Bailey S.M., Prakash S.S., Verma S. et al. Near-infrared spectroscopy in the medical management of infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022; 52(11): 101291. DOI: 10.1016/j.cppeds.2022.101291.
14. Tran N.N., Tran M., Lopez J. et al. Near-infrared spectroscopy: clinical use in high-risk neonates. *Neonatal Netw*. 2021; 40(2): 73–9. DOI: 10.1891/0730-0832/11-T-678.
15. Candan T., Candan M., Yildiz C.E. et al. Comparison of bilateral cerebral and somatic tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in cyanotic and acyanotic pediatric patients receiving cardiac surgery. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2020; 5: e320–31. DOI: 10.5114/amsad.2020.103377.
16. Fourdain S., Provost S., Tremblay J. et al. Functional brain connectivity after corrective cardiac surgery for critical congenital heart disease: a preliminary near-infrared spectroscopy (NIRS) report. *Child Neuropsychol*. 2023; 29(7): 1088–1108. DOI: 10.1080/09297049.2023.2170340.
17. Massey S.L., Weinerman B., Naim M.Y. Perioperative neuromonitoring in children with congenital heart disease. *Neurocrit Care*. 2023. DOI: 10.1007/s12028-023-01737-x.
18. Abubakar M.O., Zanelli S.A., Spaeder M.C. Changes in cerebral regional oxygen saturation variability in neonates undergoing cardiac surgery: a prospective cohort study. *Pediatr Cardiol*. 2023; 44(7): 1560–5. DOI: 10.1007/s00246-023-03239-1.
19. Altun D., Doğan A., Arnaz A. et al. Noninvasive monitoring of central venous oxygen saturation by jugular transcutaneous near-infrared spectroscopy in pediatric patients undergoing congenital cardiac surgery. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(5): 1280–7. DOI: 10.3906/sag-1911-135.
20. Gillam-Krakauer M. et al. Correlation of abdominal rSO₂ with superior mesenteric artery velocities in preterm infants. *J. Perinatol*. 2013; 33(8): 609–12.
21. Mishra V., Mathur A.A., Mohamed S., Maheshwari A. Role of Near-infrared Spectroscopy in the Diagnosis

- and Assessment of Necrotizing Enterocolitis. Newborn (Clarksville). 2022; 1(1): 177–81. DOI: 10.5005/jp-journals-11002-0001.
22. Özkan H., Çetinkaya M., Dorum B.A., Köksal N. Mesenteric tissue oxygenation status on the development of necrotizing enterocolitis. *Turk J Pediatr.* 2021; 63(5): 811–7. DOI: 10.24953/turkjped.2021.05.009.
 23. Casals A.J., Spaeder M.C. Association of early postoperative regional oxygen saturation measures and development of necrotizing enterocolitis in neonates following cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2023. DOI: 10.1007/s00246-023-03117-w.
 24. DeWitt A.G. et al. Splanchnic near-infrared spectroscopy and risk of necrotizing enterocolitis after neonatal heart surgery. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35(7): 286–94.
 25. Neu J. *Gastroenterology and nutrition: neonatology questions and controversies.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; Saunders. 2012: 361.
 26. Dodge-Khatami J., Gottschalk U., Eulenburg C. et al. Prognostic value of perioperative near-infrared spectroscopy during neonatal and infant congenital heart surgery for adverse in-hospital clinical events. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2012; 3: 221–8. DOI: 10.1177/2150135111426298.
 27. Harer M.W., Chock V.Y. Renal tissue oxygenation monitoring-an opportunity to improve kidney outcomes in the vulnerable neonatal population. *Front Pediatr.* 2020; 8: 241. DOI: 10.3389/fped.2020.00241.
 28. Greisen G., Leung T., Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2011; 369(1955): 4440–51. DOI: 10.1098/rsta.2011.0261.
 29. McNeill S., Gatenby J.C., McElroy S., Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol.* 2011; 31: 51–7. DOI: 10.1038/jp.2010.71.
 30. Richter A.E., Schat T.E., Van Braeckel K.N. et al. The effect of maternal antihypertensive drugs on the cerebral, renal and splanchnic tissue oxygen extraction of preterm neonates. *Neonatology.* 2016; 110(3): 163–71. DOI: 10.1159/000445283.
 3. Denault A., Deschamps A., Murkin J.M. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 11(4): 274–81. DOI: 10.1177/1089253207311685.
 4. Engelhardt B., Gillam-Krakauer M. Use of near-infrared spectroscopy in the management of patients in neonatal intensive care units — an example of implementation of a new technology In: Th. Theophanides (ed.). *Infrared Spectroscopy — Life and Biomedical Sciences.* 2012. DOI: 10.5772/37994. [http:// www.intechopen.com/books/infrared-spectroscopy-life-andbiomedical-sciences/use-of-near-infrared-spectroscopy-in-themanagement-of-patients-in-neonatal-intensive-care-units-a](http://www.intechopen.com/books/infrared-spectroscopy-life-andbiomedical-sciences/use-of-near-infrared-spectroscopy-in-themanagement-of-patients-in-neonatal-intensive-care-units-a). (Access 28.12.2023).
 5. De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D. et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010; 36(11): 1813–25. DOI: 10.1007/s00134-010-2005-3.
 6. McCormick P.W., Stewart M., Goetting M.G. et al. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med.* 1991; 19(1): 89–97. DOI: 10.1097/00003246-199101000-00020.
 7. Hogue C.W., Levine A., Hudson A., Lewis C. *Clinical Applications of Near-infrared Spectroscopy Monitoring in Cardiovascular Surgery.* *Anesthesiology.* 2021; 134(5): 784–91. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003700.
 8. Ikeda M., Hayashida M., Kadokura Y. et al. Associations among preoperative transthoracic echocardiography variables and cerebral near-infrared spectroscopy values at baseline before anesthesia in patients undergoing cardiac surgery: a retrospective observational study. *Heart Vessels.* 2023; 38(6): 839–48. DOI: 10.1007/s00380-023-02233-0.
 9. Soenarto R.F., Hidayat J.K., Eureka O., Auerkari A.N. Can near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring prevent post-operative cognitive dysfunction following open- heart surgery? *J Pak Med Assoc.* 2021; 71(Suppl 2): S10–3.
 10. Delpy D.T., Cope M.C., Cady E.B. et al. Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1987; 188: 9–17.
 11. Edwards A.D., Wyatt J.S., Richardson C. et al. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet.* 1988; 2(8614): 770–1.
 12. Choi J. et al. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: near-infrared spectroscopy approach. *J Biomed Opt.* 2004; 9(1): 221–9.

REFERENCES

1. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977; 198(4323): 1264–7. DOI: 10.1126/science.929199.
2. Kleinman C.S., Seril I. *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; Saunders. 2015: 132–7.

13. Bailey S.M., Prakash S.S., Verma S. et al. Near-infrared spectroscopy in the medical management of infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022; 52(11): 101291. DOI: 10.1016/j.cppeds.2022.101291.
14. Tran N.N., Tran M., Lopez J. et al. Near-infrared spectroscopy: clinical use in high-risk neonates. *Neonatal Netw*. 2021; 40(2): 73–9. DOI: 10.1891/0730-0832/11-T-678.
15. Candan T., Candan M., Yildiz C.E. et al. Comparison of bilateral cerebral and somatic tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in cyanotic and acyanotic pediatric patients receiving cardiac surgery. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2020; 5: e320–31. DOI: 10.5114/amsad.2020.103377.
16. Fourdain S., Provost S., Tremblay J. et al. Functional brain connectivity after corrective cardiac surgery for critical congenital heart disease: a preliminary near-infrared spectroscopy (NIRS) report. *Child Neuropsychol*. 2023; 29(7): 1088–1108. DOI: 10.1080/09297049.2023.2170340.
17. Massey S.L., Weinerman B., Naim M.Y. Perioperative neuromonitoring in children with congenital heart disease. *Neurocrit Care*. 2023. DOI: 10.1007/s12028-023-01737-x.
18. Abubakar M.O., Zanelli S.A., Spaeder M.C. Changes in cerebral regional oxygen saturation variability in neonates undergoing cardiac surgery: a prospective cohort study. *Pediatr Cardiol*. 2023; 44(7): 1560–5. DOI: 10.1007/s00246-023-03239-1.
19. Altun D., Doğan A., Arnaz A. et al. Noninvasive monitoring of central venous oxygen saturation by jugular transcutaneous near-infrared spectroscopy in pediatric patients undergoing congenital cardiac surgery. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(5): 1280–7. DOI: 10.3906/sag-1911-135.
20. Gillam-Krakauer M. et al. Correlation of abdominal rSO₂ with superior mesenteric artery velocities in preterm infants. *J. Perinatol*. 2013; 33(8): 609–12.
21. Mishra V., Mathur A.A., Mohamed S., Maheshwari A. Role of Near-infrared Spectroscopy in the Diagnosis and Assessment of Necrotizing Enterocolitis. *Newborn (Clarksville)*. 2022; 1(1): 177–81. DOI: 10.5005/jp-journals-11002-0001.
22. Özkan H., Çetinkaya M., Dorum B.A., Köksal N. Mesenteric tissue oxygenation status on the development of necrotizing enterocolitis. *Turk J Pediatr*. 2021; 63(5): 811–7. DOI: 10.24953/turkjpeds.2021.05.009.
23. Casals A.J., Spaeder M.C. Association of early postoperative regional oxygen saturation measures and development of necrotizing enterocolitis in neonates following cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2023. DOI: 10.1007/s00246-023-03117-w.
24. DeWitt A.G. et al. Splanchnic near-infrared spectroscopy and risk of necrotizing enterocolitis after neonatal heart surgery. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35(7): 286–94.
25. Neu J. *Gastroenterology and nutrition: neonatology questions and controversies*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; Saunders. 2012: 361.
26. Dodge-Khatami J., Gottschalk U., Eulenburg C. et al. Prognostic value of perioperative near-infrared spectroscopy during neonatal and infant congenital heart surgery for adverse in-hospital clinical events. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2012; 3: 221–8. DOI: 10.1177/2150135111426298.
27. Harer M.W., Chock V.Y. Renal tissue oxygenation monitoring—an opportunity to improve kidney outcomes in the vulnerable neonatal population. *Front Pediatr*. 2020; 8: 241. DOI: 10.3389/fped.2020.00241.
28. Greisen G., Leung T., Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011; 369(1955): 4440–51. DOI: 10.1098/rsta.2011.0261.
29. McNeill S., Gatenby J.C., McElroy S., Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol*. 2011; 31: 51–7. DOI: 10.1038/jp.2010.71.
30. Richter A.E., Schat T.E., Van Braeckel K.N. et al. The effect of maternal antihypertensive drugs on the cerebral, renal and splanchnic tissue oxygen extraction of preterm neonates. *Neonatology*. 2016; 110(3): 163–71. DOI: 10.1159/000445283.

УДК 616.34-008.87-053.2+613.287.51-022.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.50.20.013

ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ МИКРОБИОМА РЕБЕНКА, ДЛИТЕЛЬНО ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОГО В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Ирина Николаевна Марковская, Иван Александрович Лисица,
Юлия Васильевна Кузнецова, Наталья Николаевна Абрамова,
Евгений Владимирович Тризна, Алексей Владимирович Мешков,
Ирина Сергеевна Новикова, Юлия Абрамовна Белецкая, Анна Никитична Завьялова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Анна Никитична Завьялова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом ухода за детьми.
E-mail: anzavjalova@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

Для цитирования: Марковская И.Н., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В., Абрамова Н.Н., Тризна Е.В., Мешков А.В., Новикова И.С., Белецкая Ю.А., Завьялова А.Н. Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделение интенсивной терапии. Клинический случай // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 123–135. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.50.20.013>

Поступила: 27.11.2023

Одобрена: 28.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. В статье приводится динамика развития микробиома у ребенка, длительное время госпитализированного в отделение реанимации и интенсивной терапии перинатального центра третьего уровня. Видовой состав микробиома пациента не соответствовал возрастным нормам. К факторам риска, приведшим к нарушению формирования микробиома, относят длительную госпитализацию в отделение интенсивной терапии, короткую продолжительность грудного вскармливания, искусственное питание формулами на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока, массивную антибактериальную терапию. Снижение биоразнообразия непатогенных микроорганизмов привело к увеличению доли патогенов, развитию нозокомиальных заболеваний.

Ключевые слова: формирование микробиома; дети; пациент отделения реанимации; 16s рРНК.

DYNAMICS OF MICROBIOME DEVELOPMENT IN A CHILD HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT FOR A LONG PERIOD OF TIME. CLINICAL CASE

© Irina N. Markovskaya, Ivan A. Lisitsa, Yulia V. Kuznetsova, Natalia N. Abramova,
Evgeny V. Trizna, Aleksey V. Meshkov, Irina S. Novikova,
Yulia A. Beletskaya, Anna N. Zavyalova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Anna N. Zavyalova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of propaedeutic of Childhood diseases, Department of General Medical Practice. E-mail: anzavjalova@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

For citation: Markovskaya IN, Lisitsa IA, Kuznetsova YuV, Abramova NN, Trizna EV, Meshkov AV, Novikova IS, Beletskaya YuA, Zavyalova AN. Dynamics of microbiome development in a child hospitalized in the intensive care unit for a long period of time. Clinical case. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):123-135. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.50.20.013>

Received: 27.11.2023

Revised: 28.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The article presents the dynamics of microbiome development in a child hospitalized for a long time in the intensive care unit of a tertiary perinatal center. The species composition of the patient's microbiome did not meet the age norms. The risk factors that led to the disruption of microbiome formation were prolonged hospitalization in the NICU, short duration of breastfeeding, artificial nutrition with formulas based on deeply hydrolyzed cow's milk protein, and massive antibiotic therapy. Decrease in biodiversity of non-pathogenic microorganisms led to an increase in the proportion of pathogens, development of nosocomial diseases.

Key words: microbiome formation; children; intensive care unit patient; 16s rRNA.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на наличие доказательств внутриутробного развития микробиома плода, активное заселение микрофлоры у детей начинается в процессе родов через естественные родовые пути (*in utero*) и продолжается после рождения ребенка [1–4]. Ведущее значение имеет микрофлора родителей, окружающей среды и медицинских работников [5–12]. Важную роль в развитии микробиома играет способ родоразрешения: при естественном родоразрешении преобладают представители вагинального микробиома матерей (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides*), в то время как при томотокии — представители кожной флоры (*Staphylococcus*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. и *Clostridium* spp.) [13–19].

Большое значение в развитии кишечной микробиоты имеет грудное молоко, способствующее росту *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. [20–22]. В первые дни после рождения организм ребенка начинают заселять представители *Enterobacteriaceae*, а затем строгие анаэробы: *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Bacteroides* [23–27]. *Bifidobacterium* являются важнейшим компонентом нормальной микрофлоры ребенка, их развитию особенно способствует грудное вскармливание [28, 29]. Количество *Bacteroides* стремительно возрастает в период первых 2–4 недель жизни [29]. В период отлучения от груди при введении твердой пищи численность *Bifidobacteriaceae* снижается, а преобладают *Bacteroides*, *Ruminococcus* и *Clostridium* [30–32]. Для микробиоты ребенка первых нескольких месяцев жизни характерно скудное разнообразие микроорганизмов [33]. Наибольшее развитие она претерпевает при введении прикормов, содержащих полисахариды, что приводит к появлению *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae* и *Ruminococcaceae* и резкому снижению *Bifidobacterium* [3, 18, 34].

Нарушение этапов становления микрофлоры ребенка в целом и кишечника в частности может привести к развитию осложнений различных органов и систем [28, 35–39], а также может влиять на прогноз [15, 40–42]. Дети, с рождения госпитализированные в отделения интенсивной терапии, подвержены нарушениям развития микробиома, что необходимо учитывать при оказании медицинской помощи [43–51].

С целью демонстрации подробной динамики изменения микробиома ребенка, длительное время находившегося в отделении интенсивной терапии, приводим собственное наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлен клинический случай ребенка 10 месяцев, с рождения госпитализированного и находившегося в отделении реанимации и интенсивной терапии перинатального центра третьего уровня с диагнозом:

- Основное заболевание: Неэпилептические пароксизмы. Перинатальное смешанное поражение центральной нервной системы (ЦНС), ранний восстановительный период.
- Осложнения основного заболевания: Синдром двигательных нарушений. Гиперкинетический синдром. Бульбарный синдром. Задержка психомоторного развития. Компенсированная бивентрикулярная окклюзионная гидроцефалия, состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования справа.
- Сопутствующие заболевания: Врожденный порок развития центральной нервной системы — *spina bifida*, спинномозговая грыжа крестцового отдела позвоночника, состояние после пластики. Микрохирургическая пластика миеломенингоарадикулоцеле (рахишизис) крестцового отдела позвоночника местными тканями. Синдром Арнольда–Киари II. Наружное вентрикулярное дренирование справа под стереотаксической УЗ-навигацией. Вялый дистальный парапарез без нарушения функции тазовых органов.
- Осложнения: Носитель трахеостомы, гастростомы. Желудочные кровотечения (3 эпизода). Атопический дерматит.

Анамнез жизни. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне гестоза I половины. Мать, 29 лет, наблюдалась в женской консультации с 21/22 недели. Во время обследования матери, на сроке 27/28 недель, выявлены положительные IgG к краснухе (ранее краснухой не болела, вакцинирована). По данным ультразвукового исследования плода на 36/37 неделе гестации диагностирован врожденный порок развития центральной нервной системы плода — *spina bifida*, окклюзионная гидроцефалия, синдром Арнольда–Киари II типа. В области крестцового отдела визуализировался дефект позвоночника с грыжевым выпячиванием, размеры грыжевого мешка 27×10 мм, диаметр дефекта 41 мм. При ультразвуковом исследовании головы плода боковые желудочки расширены до 23 мм, передние рога — до 24 мм. Мозжечок смещен каудально.

Предыдущие беременности закончились рождением здоровых детей (2014, 2016, 2017 гг.). Настоящие роды IV, срочные на 38-й неделе путем кесарева сечения в нижнем сегменте матки в специализированном перинатальном центре. Околоплодные воды светлые.

Объективный статус при рождении. При рождении ребенка масса тела 3280 г, длина тела 53 см, окружность головы 36 см, окружность груди 34 см. Оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 7 баллов, на пятой минуте — 8 баллов. Состояние ребенка при рождении расценено как тяжелое за

счет основного заболевания — выявленных комбинированных пороков развития центральной нервной системы. При рождении крик средней силы, непродолжительный, на фоне тактильной стимуляции и санации верхних дыхательных путей. Голова округлой формы. Большой родничок 1,0×1,0 см, нормотоничен; малый родничок 0,3×0,3 см, швы на стыке. Спонтанная двигательная активность симметрично снижена. Мышечный тонус симметричный полуфлексорный. Кожа ярко-розовая, чистая, акроцианоз. Телеангиоэктазии на лбу. Видимые слизистые оболочки розовые, влажные, чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные, шума не слышно, частота сердечных сокращений — 152 удара в минуту. Дыхание симметричное, ослабленное, везикулярное, без хрипов, частота дыхания — 54 в минуту, транскутанное насыщение кислородом крови — 97%. Живот мягкий, не вздут, доступен пальпации. Печень выстоит из-под нижнего края реберной дуги на 1,5 см, край гладкий, эластичный, селезенка не пальпируется. Половые органы сформированы по мужскому типу, яички опущены в мошонку. Абдоминальных, бедренных грыж не выявлено. Не мочился, анус сомкнут. Меконий не отходил. В пояснично-крестцовой области определялось нарушение целостности кожных покровов и грыжевое выпячивание миеломенингоарадикулоцеле (рахишизис) размерами 5,5×7,0 см с поступлением ликвора.

В первые сутки жизни проведено экстренное оперативное вмешательство в объеме микрохирургической пластики миеломенингоарадикулоцеле крестцового отдела позвоночника местными тканями. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. В связи с нарастающей вентрикуломегалией на 6-е сутки жизни выполнена диагностическо-разгрузочная вентрикулярная пункция (ликвор без патологии). На 8-е сутки жизни в связи с нарастающей вентрикуломегалией проведено экстренное оперативное вмешательство в объеме наружного вентрикулярного дренирования справа под стереотаксической ультразвуковой навигацией. Ранний послеоперационный период без особенностей, респираторная поддержка в течение двух суток с помощью инвазивной искусственной вентиляции легких, продолжена анальгоседация, после этого — плановый перевод на самостоятельное дыхание, без особенностей, далее без потребности в респираторной поддержке. За время послеоперационного наблюдения за пациентом судорог и очаговой неврологической симптоматики не отмечалось. Гемодинамически стабилен, в инотропной поддержке не нуждался. Энтеральное питание грудным сцеженным молоком и физиологической смесью для детей с рождения с расширением до 70 мл, усваивал. В связи с улучшением состояния в возрасте 11 суток ребенок переведен в

профильное отделение, где проводилось наблюдение, лечение, питание с постепенным увеличением объема энтерального кормления.

С 22-х суток жизни отмечено ухудшение состояния ребенка в виде появления и нарастания в динамике бульбарных нарушений, гиперсаливации, нарастание дыхательной недостаточности, ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На фоне беспокойства ребенка отмечался гипердренаж, на фоне чего — развитие общезлового неврологической симптоматики, выявлена миграция дренажа в паренхиму головного мозга, в связи с чем выполнено подтягивание дренажа под ультразвуковой навигацией. По данным контрольных анализов крови отмечено нарастание лабораторной воспалительной активности (нарастание С-реактивного белка до 33 мг/л), в связи с чем проведено контрольное исследование ликвора — выявлен цитоз до 627 третей. По данным бактериологического исследования крови и фекалий, выполненного планомерно в рамках бактериологического контроля, выявлена *E. coli*, в связи с этим начата антибактериальная терапия по чувствительности с контролем бактериальных посевов.

На 23-й день жизни отмечено снижение сатурации до 48%, брадикардия с ЧСС до 58 ударов в минуту, выраженная бледность кожных покровов, с разлитым цианозом, сохранялась очаговая неврологическая симптоматика, дисфагия. В связи с этим энтеральное питание отменено, ребенок переведен на полное парентеральное питание.

В возрасте 1 месяц выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления наружного вентрикулярного дренажа справа, имплантация наружного вентрикулярного дренажа справа.

На 45-й день жизни во сне выявлено повторное снижение сатурации до 45–60%, что повторялось неоднократно; восстановление сознания происходило после тактильной стимуляции. Ввиду сохранявшейся дисфагии энтеральное питание проводилось через назогастральный зонд, усваивал полностью. Подобные эпизоды десатурации на фоне апноэ наблюдались на 56-е сутки. В связи с этим пациент переведен на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку, назначена противосудорожная терапия.

С трехмесячного возраста, учитывая развившийся атопический дерматит, пациент переведен на формулы на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока.

Учитывая дисфагию и длительное стояние зонда, мальчику в 4,5 месяца жизни установлена чрескожная эндоскопическая низкопрофильная гастростома.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось тяжелым за счет дыхательной недо-

статочности I–II степени на фоне аспирационной пневмонии, неврологической симптоматики: бульбарного синдрома, пароксизмальных приступов неэпилептического характера с десатурацией и вегетативными нарушениями, синдрома двигательных нарушений, вялого дистального парапареза без нарушения функций тазовых органов, гиперкинетического синдрома.

Попытки экстубации и перевода на самостоятельное дыхание безуспешны, в связи с чем в 5,5 месяцев проведена трахеостомия, продолжено аппаратное дыхание. За время наблюдения кашлевой, глотательный рефлексы отсутствовали.

В 5,5, 6,5 и 7,5 месяцев зафиксированы эпизоды желудочно-кишечного кровотечения на фоне эрозивного эзофагита, поверхностного распространенного гастрита и язвы луковицы двенадцатиперстной кишки.

Плановая смена трахеостомической канюли проведена в 6,5 месяцев, гастростомической трубки — в 8 месяцев.

Результаты изменения микробиома пациента

У пациента в условиях ОРИТ во время госпитализации периодически выполнялся забор биологического материала (моча, кал, венозная кровь, отделяемое из трахеостомы, желудочное содержимое, мазков из ротоглотки и носовой полости). В возрасте 8,5 месяцев проведено секвенирование методом 16S rRNA слюны, отделяемого гастростомы и кала. Все выделенные бактерии идентифицированы по роду и виду. Суммарно идентифицированы 20 видов микроорганизмов, которые объединены в 3 бактериальных фила, 2 класса, 4 отряда, 13 семейств и 15 родов.

При секвенировании биологических сред выявлены 3 бактериальных фила *Firmicutes* (были представлены *Clostridium* spp., *Blautia* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Veillonella* spp. и др.), *Proteobacteria* (представленные семейством *Enterobacteriaceae*), *Bacteroidota* (представленные *Elizabethkingia meningoseptica*). Доминирующее количество микроорганизмов содержит отряд *Proteobacteria* (65%), *Firmicutes* (32%) и *Bacteroidota* (3%). Анализ секвенирования многочисленного фила *Proteobacteria* показал наличие в большом количестве *Enterobacter* (41,068607), *Enterococcus* (31,280665).

Культивирование содержимого ротовой полости показало наличие *Streptococcus viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*. При этом отмечено увеличение видового разнообразия патогенной микрофлоры в ротовой полости (табл. 1).

При секвенировании образца слюны было идентифицировано 300 OTU, которые, в соответствии

Таблица 1. Суммарные данные микрофлоры ротовой полости культуральным методом и методом культивирования

Table 1. Summary of oral microflora data by culture and culturing method

Микроорганизмы / Microorganisms	Данные культивирования ротоглотки / Oropharyngeal culture data	
	7 месяцев / 7 months	8,5 месяцев / 8,5 months
<i>Streptococcus viridans</i>	2	3
<i>Serratia marcescens</i>	0	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0

с современной номенклатурой прокариот, разделены на 8 бактериальных фил (Phylum), 10 классов (Class), 18 семейств (Family), 22 рода (Genus) и 27 видов (Species) бактерий. Наиболее патогенными микроорганизмами, выделенными при секвенировании из ротовой полости, являются *Haemophilus influenzae*, что может способствовать развитию аспирационной пневмонии.

Особенности развития микробиома гастростомы

При секвенировании образца гастростомы идентифицировано 300 OTU, которые по современной номенклатуре прокариот разделены на 7 бактериальных фил (Phylum), 9 классов (Class), 25 семейств (Family), 38 родов (Genus) и 34 вида (Species) бактерий. При секвенировании отделяемого гастростомы обнаружено 6 различных фил бактерий и 1 фил не идентифицированных (табл. 2, рис. 1).

Особенности развития микробиома кишечника

Исследование кала проведено культуральным методом и методом 16S rRNA. Использование культурального метода для проведения анализа кала показало наличие 6 видов микроорганизмов: *Candida* sp., *Escherichia coli*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus* sp. Микроорганизмы не имели выраженной закономерности появления в кале на протяжении всего пребывания пациента в ОРИТ.

При секвенировании образца каловых масс идентифицировано 274 OTU, которые по современной номенклатуре прокариот разделены на 2 бактериальных фила (Phylum), 4 класса (Class), 19 родов (Genus) и 17 видов (Species) бактерий (табл. 3). Индекс биоразнообразия — 1,3118. Бутират- и про-

Таблица 2. Типовое разнообразие микробиома гастростомы по данным секвенирования

Table 2. Type diversity of the gastrostomy microbiome according to sequencing data

Микроорганизмы / Microorganisms	Филы / Phylum	Соотношение, % / Ratio, %
<i>Proteobacteria</i>	76,88726	77
<i>Cyanobacteria</i>	21,001	21
<i>Firmicutes</i>	1,474338	1
<i>Bacteroidota</i>	0,515464	1
<i>Fusobacteriota</i>	0,077597	0
<i>Actinobacteriota</i>	0,033256	0
<i>Unclassified</i>	0,011085	0

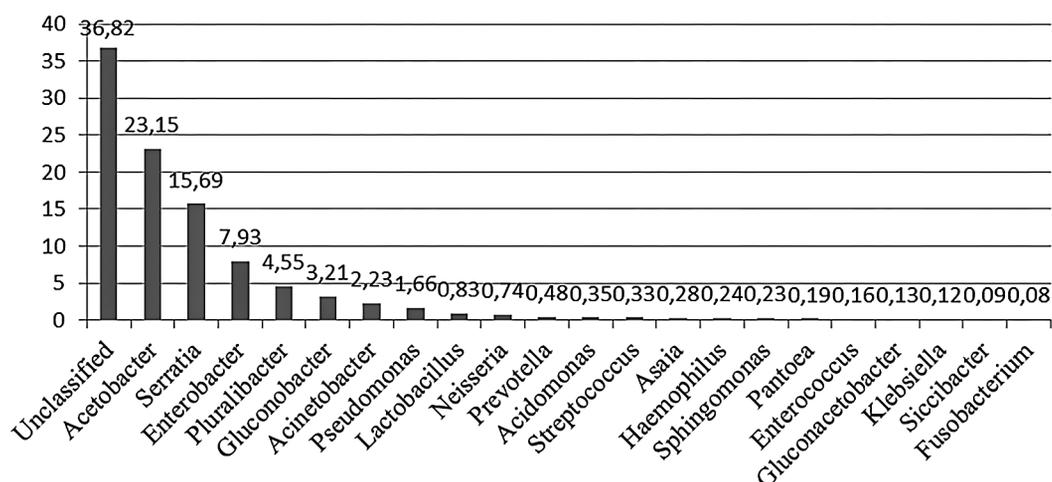


Рис. 1. Разнообразие родов микробиома гастростомы (%)

Fig. 1. Diversity of genera of the gastrostomy microbiome (%)

Таблица 3. Сравнительный состав Genus 16S rRNA из стула

Table 3. Comparative composition of Genus 16S rRNA from stools

Микроорганизмы / Microorganisms	Класс / Class	Соотношение, % / Ratio, %	Микроорганизмы / Microorganisms	Класс / Class	Соотношение, % / Ratio, %
<i>Acinetobacter</i>	0,04158		<i>Kluyvera</i>	0,00832	0
<i>Anaerococcus</i>	3,60915	4	<i>Morganella</i>	4,92308	5
<i>Atlantibacter</i>	0,01247	0	<i>Pseudocitrobacter</i>	0,02495	0
<i>Cedecea</i>	0,00832	0	<i>Raoultella</i>	0,56549	1
<i>Citrobacter</i>	2,75676	3	<i>Serratia</i>	0,59044	1
<i>Enterobacter</i>	41,0686	41	<i>Shimwellia</i>	0,19543	0
<i>Enterococcus</i>	31,2807	31	<i>Siccibacter</i>	0,00832	0
<i>Escherichia/Shigella</i>	5,40125	5	<i>Streptococcus</i>	0,01663	0
<i>Klebsiella</i>	2,17048	2	<i>Unclassified</i>	7,31809	7

пионат-продуцирующие бактерии практически отсутствуют в каловых массах ребенка.

Сравнение двух методов анализа кала показало наличие 7 идентичных родов бактерий, которые имели патологическую активность (рис. 2).

При родовом сравнении микроорганизмов, выявленных при секвенировании кала, выявлено значительное преобладание *Enterobacter* (46%) и *Enterococcus* (35%). Выявлено большое количество патогенных штаммов, ассоциированных с оказанием

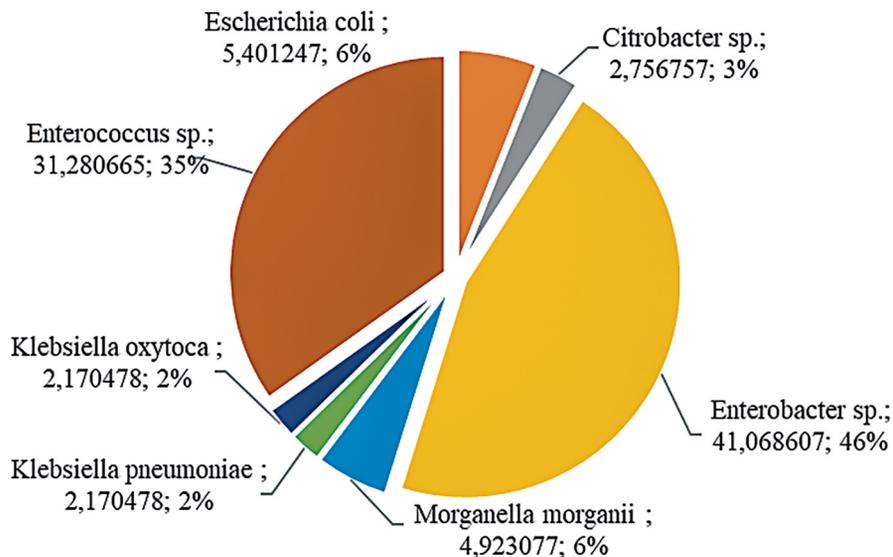


Рис. 2. Соотношение родов бактерий, представленных в каловых массах по данным 16S rRNA
Fig. 2. Ratio of bacterial genera represented in fecal matter by 16S rRNA data

Таблица 4. Сравнительный состав Phylum 16S rRNA из ротовой полости, гастростомы и стула

Table 4. Comparative composition of Phylum 16S rRNA from oral cavity, gastrostomy and stools

Филы / Phylum	Ротовая полость / Oral cavity	Содержимое гастростомы / Contents of the gastrostomy	Микробиом стула / Stool microbiome
<i>Firmicutes</i>	48,69559	1,474338	37,75468
<i>Proteobacteria</i>	40,86186	76,887263	62,24532
<i>Bacteroidota</i>	7,979071	0,515464	0
<i>Fusobacteriota</i>	2,201875	0,077597	0
<i>Patescibacteria</i>	0,181673	0	0
<i>Actinobacteriota</i>	0,029068	0,033256	0
<i>Unclassified</i>	0,029068	0,011085	0
<i>Campilobacterota</i>	0,021801	0	0
<i>Cyanobacteria</i>	0	21,000998	0

медицинской помощи: 6% — *Morganella morganii*, 3% — *Citrobacter sp.*, по 2% — *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*. Исходя из полученных данных, можно предположить, что данные микроорганизмы способствовали развитию нозокомиальной инфекции (табл. 4).

Сравнительный анализ полученных при секвенировании биологических сред показал, что *Firmicutes* присутствуют в трех средах, однако наибольшее их количество наблюдается в содержимом гастростомы (48,69559) и образцах стула (37,75468). *Proteobacteria* встречается при исследовании трех сред, являясь самым многочисленным филумом. Наибольшее количество фил микроорганизмов выделено из ротовой полости.

Кроме 16S rRNA и культивирования проанализированы данные лабораторных исследований в дина-

мике. На протяжении всего времени лечения в ОРИТ у пациента наблюдалось снижение концентрации общего билирубина, повышенный С-реактивный белок в биохимическом анализе крови, эозинофилия и лейкоцитоз в клиническом анализе, что свидетельствовало о течении воспалительной реакции.

По динамике нарастания С-реактивного белка, положительному прокальцитонинному тесту и результатам бактериологических исследований пациенту проводилась противомикробная терапия. За 8-м месяцев проведена терапия 10 антибактериальными препаратами, подобранными по чувствительности к конкретным патогенным микроорганизмам (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования разных авторов дают представление о том, что количество *Proteobacteria* зависит от

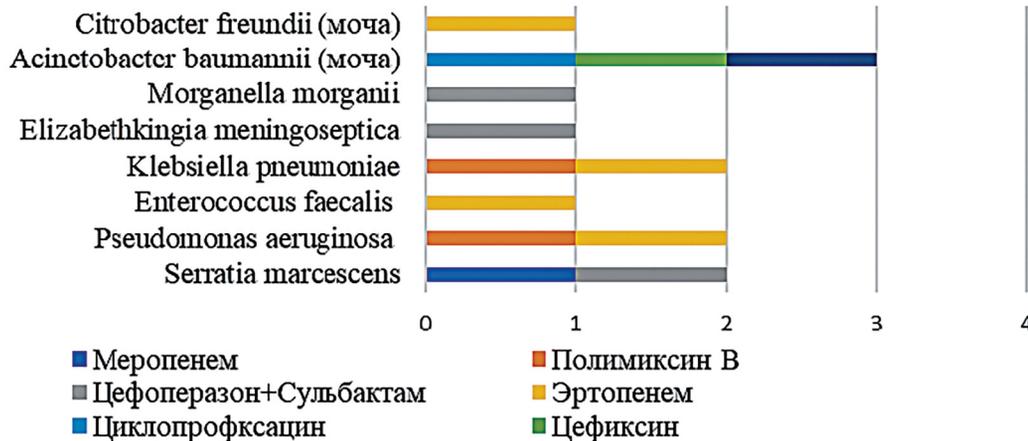


Рис. 3. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Fig. 3. Sensitivity of microorganisms to antibiotics

типа питания ребенка: более высокие показатели содержания фила отмечаются у детей, находящихся на грудном вскармливании. Подчеркивается также, что в зависимости от питания наблюдается различное соотношение родов бактерий. Так, при искусственном вскармливании преобладают *Clostridium difficile*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и *Lactobacillus* spp. [1, 3, 29].

Самым малочисленным филумом, выделенным у пациента, является *Bacteroidota* (3%), представленная *Elizabethkingia meningoseptica*. Данный вид выделен при культивировании бактерий из содержимого гастростомы. Учитывая патогенные свойства микроорганизма, при его выделении лечение проводилось антибактериальными препаратами группы резерва (цефоперазон и сульбактам), на фоне чего отмечена положительная динамика.

При детальной оценке бактериальных фил (Phylum) микробиома ротовой полости выявлено 49% неклассифицированных микроорганизмов, среди классифицированных 49% относились к *Firmicutes*, 41% — к *Proteobacteria*, 8% — к *Bacteroidota* (рис. 1). Среди родов (Genus) доминирующими являлись *Streptococcus* (29,55454), *Neisseria* (19,758738) и *Haemophilus* (18,828574). При исследовании содержимого гастростомы выявлены микроорганизмы 38 родов (Genus) бактерий, преобладающими из которых явились бактерии рода *Acetobacter* (23,14599) и *Serratia* (15,69117), что свидетельствует о развитии нозокомиальной инфекции. Этот факт подтверждают и другие микроорганизмы, присутствующие в результатах секвенирования: роды *Acinetobacter* (2,228134), *Neisseria* (0,737169), *Pseudomonas* (1,657244).

В видовом составе выявлены *Lactobacillus* (0,825851) в небольшом количестве. Они оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, участвуют в метаболизме глюкозы [3]. У

детей на вскармливании грудным молоком отмечается большое количество бактерий. Пациент находился, во-первых, на искусственном вскармливании смесями на основе глубокого гидролиза белка коровьего молока, а, во-вторых, получал массивную антибактериальную терапию.

Установлено, что в кале преобладала нормальная микрофлора, представленная *Enterobacter* (41,0686), *Enterococcus* (31,2807). Однако наблюдались патогенные виды *Escherichia/Shigella* (5,40125), которых в норме у грудных детей быть не должно. На основе этого можно предположить развитие патогенетических процессов в желудочно-кишечном тракте ребенка [33].

Отмечено, что микробиота исследуемого ребенка не отличается большим разнообразием микроорганизмов, о чем свидетельствуют результаты секвенирования 16S rRNA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состав микробиома ребенка, длительное время госпитализированного в ОРИТ, не соответствует возрастным нормам. Длительное пребывание в ОРИТ, короткая продолжительность грудного вскармливания и переход на искусственное питание формулами на основе глубоко гидролизованного белка, привели к скудному микробиологическому разнообразию кишечной трубки. Длительная массивная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия привела к снижению индекса биоразнообразия микроорганизмов, снижению количества колоний бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Таким образом, способ рождения, тип питания, применение противомикробных препаратов оказывает значительное влияние на формирование нормальной микрофлоры ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhuang L., Chen H., Zhang S. et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019; 17(1): 13–25. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.10.002.
2. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
3. Смирнова Н.Н., Новикова В.П., Куприенко Н.Б. и др. Влияние микробиома репродуктивного тракта женщины на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21(6): 107–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112.
4. Рухляда Н.Н., Винникова С.В., Цечоева Л.Ш. и др. Влагалищная и кишечная микробиота у женщин с неразвивающейся беременностью до и после коррекции стандартной терапии. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. Серия: Естественные и Технические Науки. 2023; 8(2): 192–8. DOI: 10.37882/2223-2982.2023.8-2.31.
5. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108 (Suppl 1): 4578–85. DOI: 10.1073/pnas.1000081107.
6. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–13–18.
7. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г. и др. Становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения. *Педиатр*. 2014; 5(3): 22–9. DOI: 10.17816/PED5322-29.
8. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Developmental psychobiology*. 2019; 61(5): 650–60. DOI: 10.1002/dev.21826.
9. Wijeyesekera A., Wagner J., De Goffau M. et al. Multi-Compartment Profiling of Bacterial and Host Metabolites Identifies Intestinal Dysbiosis and Its Functional Consequences in the Critically Ill Child. *Critical care medicine*. 2019; 47(9): e727–34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.
10. Yang M., Du J., Yang Q. et al. Influence of Family Integrated Care on the Intestinal Microbiome of Preterm Infants With Necrotizing Enterocolitis and Enterostomy: A Preliminary Study. *Frontiers in pediatrics*. 2021; 9: 678254. DOI: 10.3389/fped.2021.678254.
11. Brooks B., Olm M.R., Firek B.A. et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome*. 2018; 6(1): 112. DOI: 10.1186/s40168-018-0493-5.
12. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В. и соавт. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или назогастральный зонд. *Педиатр*. 2023; 14(2): 17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27.
13. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0.
14. Shaterian N., Abdi F., Ghavidel N., Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open medicine (Warsaw, Poland)*. 2021; 16(1): 624–39. DOI: 10.1515/med-2021-0270.
15. Montoya-Williams D., Lemas D.J., Spiryda L. et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology*. 2018; 114(2): 103–11. DOI: 10.1159/000487102.
16. Mueller N.T., Differding M.K., Ostbye T. et al. Association of birth mode of delivery with infant faecal

- microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2021; 128(8): 1293–1303. DOI: 10.1111/1471-0528.16633.
17. Kim G., Bae J., Kim M.J. et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11: 2099. DOI: 10.3389/fmicb.2020.02099.
 18. Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(3): 270–82. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577.
 19. Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е. и др. Формирование микробиоты кишечника младенца в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092.
 20. Rautava S., Luoto R., Salminen S., Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2012; 9(10): 565–76. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.144.
 21. Tian M., Li Q., Zheng T. et al. Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut Microbes*. 2023; 15(1): 2206505. DOI: 10.1080/19490976.2023.2206505.
 22. Захарова И.Н., Кучина А.Е. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери). *Медицинский совет*. 2022; 16(1): 27–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35.1.
 23. Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Куприенко Н.Б., Новикова В.П. Бактерии и вирусы грудного молока. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82.
 24. Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S., Ganai-Vonarburg S.C. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 683022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683022.
 25. Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2017; 81(4): e00036–17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.
 26. Turrone F., Milani C., Duranti S. et al. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cellular and molecular life sciences. CMLS*. 2018; 75(1): 103–18. DOI: 10.1007/s00018-017-2672-0.
 27. Rutten N.B., Rijkers G.T., Meijssen C.B. et al. Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life: the INCA study. *BMC pediatrics*. 2015; 15: 204. DOI: 10.1186/s12887-015-0519-0.
 28. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
 29. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5(1): 4. DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y.
 30. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N. et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427.
 31. Sarkar A., Yoo J.Y., Valeria Ozorio Dutra S. et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(3): 459. DOI: 10.3390/jcm10030459.
 32. Nagpal R., Yamashiro Y. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. *Annals of nutrition & metabolism*. 2018; 73(Suppl 3): 4–11. DOI: 10.1159/000490841.
 33. Гончар Н.В., Бабаченко И.В., Гостев В.В., Ибрагимова О.М. Характеристика микробиоты кишечника детей первого года жизни по данным секвенирования гена 16S рибосомальной РНК. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(2): 23–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28.
 34. Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Д.К. Нарушение формирования микробиома младенца: что важно знать педиатру. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023; 3: 108–13. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202392.
 35. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T. et al. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonization of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants. *Beneficial microbes*. 2017; 8(3): 353–65. DOI: 10.3920/BM2016.0216.
 36. Lupu A., Jechel E., Mihai C.M. et al. The Footprint of Microbiome in Pediatric Asthma-A Complex Puzzle for a Balanced Development. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3278. DOI: 10.3390/nu15143278.
 37. Liu R.T., Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E. et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; 88: 308–24. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026.
 38. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Намазова-Баранова Л.С. и др. Дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста как фактор

- развития атопии. *Детская фармакология*. 2019; 16(2): 91–6. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2005.
39. Корниенко Е.А. Проблемы становления кишечной микробиоты как фактор риска развития иммунопатологических заболеваний и возможности их профилактики. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022; 2: 174–9. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201551.
40. Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е. и др. Формирование микробиоты кишечника младенца в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092.
41. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д. и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(1): 29–38. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
42. Лифшиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека. *Медицинский Совет*. 2017; 1: 155–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159.
43. Schwartz D.J., Shalon N., Wardenburg K. et al. Gut pathogen colonization precedes bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. *Science translational medicine*. 2023; 15(694): eadg5562. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg5562.
44. Lee J.K., Hern Tan L.T., Ramadas A. et al. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(19): 6963. DOI: 10.3390/ijerph17196963.
45. Patel A.L., Mutlu E.A., Sun Y. et al. Longitudinal Survey of Microbiota in Hospitalized Preterm Very-Low-Birth-Weight Infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016; 62(2): 292–303. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000913.
46. Chen Y., Lu Y., Wang T. et al. Changes in Gut Microbiota at 1–60 Days in 92 Preterm Infants in a Neonatal Intensive Care Unit Using 16S rRNA Gene Sequencing. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2023; 29: e941560. DOI: 10.12659/MSM.941560.
47. Rogers M.B., Firek B., Shi M. et al. Disruption of the microbiota across multiple body sites in critically ill children. *Microbiome*. 2016; 4(1): 66. DOI: 10.1186/s40168-016-0211-0.
48. Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. и соавт. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, тез. М.; 2023: 29–31.
49. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю. и соавт. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19(2): 56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
50. Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Особенности микробиома ребенка первого года жизни, длительно находившегося в отделении реанимации и интенсивной терапии по данным секвенирования 16S rRNA. *FORCIPE*. 2022; 5(53): 932–33.
51. Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Е., Иванов Д.О. и соавт. К вопросу о фетальном программировании ожирения у детей. *FORCIPE*. 2022; 5(52): 399–400.

REFERENCES

1. Zhuang L., Chen H., Zhang S. et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019; 17(1): 13–25. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.10.002.
2. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
3. Smirnova N.N., Novikova V.P., Kuprienko N.B. i dr. Vlijanie mikrobioma reproduktivnogo trakta zhen-shhiny na vnutriutrobnoe i postnatal'noe razvitie rebenka. [Influence of female reproductive tract microbiome on prenatal and postnatal child development]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022; 21(6): 107–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112. (in Russian).
4. Ruhljada N.N., Vinnikova S.V., Cechoeva L.Sh. i dr. Vlagalishhnaja i kishchnaja mikrobiota u zhen-shhin s nerazvivajushhejsja beremennost'ju do i posle korrekcii standartnoj terapii. [Vaginal and intestinal microbiota in women with unintended pregnancy before and after correction with standard therapy]. *Sovremennaja nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Serija: Estestvennye i Tehniceskie Nauki*. 2023; 8(2): 192–8. DOI: 10.37882/2223-2982.2023.8-2.31. (in Russian).
5. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108 (Suppl 1): 4578–85. DOI: 10.1073/pnas.1000081107.
6. Nikolaeva I.V., Caregorodcev A.D., Shajhieva G.S. Formirovanie kishchnoj mikrobioty rebenka i faktory, vlijajushhie na jetot process. [Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process]. *Rossijskij vest-*

- nik perinatologii i pediatrii. 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–13–18. (In Russian).
7. Naboka Ju.L., Rymashevskij A.N., Svirava Je.G. i dr. Stanovlenie mikrobioty tolstogo kischechnika novorozhdennyh pri razlichnyh sposobah rodorazreshenija. [Establishment of neonatal large intestinal microbiota at different modes of delivery]. *Pediatr.* 2014; 5(3): 22–9. DOI: 10.17816/PED5322-29. (In Russian).
 8. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Developmental psychobiology.* 2019; 61(5): 650–60. DOI: 10.1002/dev.21826.
 9. Wijeyesekera A., Wagner J., De Goffau M. et al. Multi-Compartment Profiling of Bacterial and Host Metabolites Identifies Intestinal Dysbiosis and Its Functional Consequences in the Critically Ill Child. *Critical care medicine.* 2019; 47(9): e727–34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.
 10. Yang M., Du J., Yang Q. et al. Influence of Family Integrated Care on the Intestinal Microbiome of Preterm Infants With Necrotizing Enterocolitis and Enterostomy: A Preliminary Study. *Frontiers in pediatrics.* 2021; 9: 678254. DOI:10.3389/fped.2021.678254.
 11. Brooks B., Olm M.R., Firek B.A. et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome.* 2018; 6(1): 112. DOI: 10.1186/s40168-018-0493-5.
 12. Kuznecova Ju.V., Zav'jalova A.N., Lisovskij O.V. i soavt. Osobennosti mikrobnogo pejzazha zheludka u detej, pitajushhihsja cherez gastrostomu ili nazogastral'nyj zond. [Features of the microbial landscape of the stomach in children, feeding through the gastrostomy or nasogastric tube]. *Pediatr.* 2023; 14(2): 17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27. (In Russian).
 13. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology.* 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0.
 14. Shaterian N., Abdi F., Ghavidel N., Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open medicine (Warsaw, Poland).* 2021; 16(1): 624–39. DOI: 10.1515/med-2021-0270.
 15. Montoya-Williams D., Lemas D.J., Spiryda L. et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology.* 2018; 114(2): 103–11. DOI: 10.1159/000487102.
 16. Mueller N.T., Differding M.K., Ostbye T. et al. Association of birth mode of delivery with infant faecal microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2021; 128(8): 1293–1303. DOI: 10.1111/1471-0528.16633.
 17. Kim G., Bae J., Kim M.J. et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section. *Frontiers in microbiology.* 2020; 11: 2099. DOI: 10.3389/fmicb.2020.02099.
 18. Makarova S.G., Broeva M.I. Vlijanie razlichnyh faktorov na rannie jetapy formirovanija kischechnoj mikrobioty. [Different Factors Influencing Early Stages of Intestine Microbiota Formation]. *Pediatricheskaja farmakologija.* 2016; 13(3): 270–82. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577. (In Russian).
 19. Dedikova O.V., Zaharova I.N., Kuchina A.E. i dr. Formirovanie mikrobioty kischechnika mladencja v zavisimosti ot sposoba rodorazreshenija: otdalennye posledstvija i varianty korrekcii. [Formation of the infant's intestinal microbiota depending on the delivery method: long-term consequences and correction options: A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum.* 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092. (In Russian).
 20. Rautava S., Luoto R., Salminen S., Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology.* 2012; 9(10): 565–76. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.144.
 21. Tian M., Li Q., Zheng T. et al. Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut Microbes.* 2023; 15(1): 2206505. DOI: 10.1080/19490976.2023.2206505.
 22. Zaharova I.N., Kuchina A.E. Mikrobiota grudnogo moloka (predstavlenie, istochniki, rol' bakterij dlja rebenka i materi). [Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a baby and mother)]. *Medicinskij sovet.* 2022; 16(1): 27–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35.1. (In Russian).
 23. Smirnova N.N., Havkin A.I., Kuprienko N.B., Novikova V.P. Bakterii i virusy grudnogo moloka. [Bacteria and viruses in breast milk]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82. (In Russian).
 24. Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S., Ganai-Vonarburg S.C. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Frontiers in immunology.* 2021; 12: 683022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683022.
 25. Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and molecular biology reviews.* 2017; 81(4): e00036–17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.

26. Turroni F., Milani C., Duranti S. et al. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cellular and molecular life sciences*. CMLS. 2018; 75(1): 103–18. DOI: 10.1007/s00018-017-2672-0.
27. Rutten N.B., Rijkers G.T., Meijssen C.B. et al. Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life: the INCA study. *BMC pediatrics*. 2015; 15: 204. DOI: 10.1186/s12887-015-0519-0.
28. Karpeeva Ju.S., Novikova V.P., Havkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoy korektsii. [Microbiota and human diseases: dietary correction]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (In Russian).
29. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5(1): 4. DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y.
30. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N. i dr. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427.
31. Sarkar A., Yoo J.Y., Valeria Ozorio Dutra S. i dr. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(3): 459. DOI: 10.3390/jcm10030459.
32. Nagpal R., Yamashiro Y. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. *Annals of nutrition & metabolism*. 2018; 73(Suppl 3): 4–11. DOI: 10.1159/000490841.
33. Gonchar N.V., Babachenko I.V., Gostev V.V., Ibragimova O.M. Harakteristika mikrobioty kischechnika detej pervogo goda zhizni po dannym sekvenirovaniya gena 16S ribosomal'noj RNK. [Characteristics of intestinal microbiota of infants according to data of sequencing of the 16s rRNA gen]. *Zhurnal infekologii*. 2017; 9(2): 23–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28. (In Russian).
34. Zaharova I.N., Berezhnaja I.V., Dmitrieva D.K. Narushenie formirovaniya mikrobioma mladenca: chto vazhno znat' pediatriu. [Derangement of the infant microbiome development: what a pediatrician needs to know. A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum*. 2023; 3: 108–13. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202392. (In Russian).
35. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T. et al. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonisation of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants. *Beneficial microbes*. 2017; 8(3): 353–65. DOI: 10.3920/BM2016.0216.
36. Lupu A., Jechel E., Mihai C.M. et al. The Footprint of Microbiome in Pediatric Asthma-A Complex Puzzle for a Balanced Development. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3278. DOI: 10.3390/nu15143278.
37. Liu R.T., Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E. et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; 88: 308–24. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026.
38. Beljaeva I.A., Bombardirova E.P., Namazova-Baranova L.S. i dr. Dizontogenija mikrobioty kischechnika u detej rannego vozrasta kak faktor razvitiya atopii. [Gut microbiota dysontogeniya in infants as a factor in the development of atopy]. *Detskaja farmakologija*. 2019; 16(2): 91–6. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2005. (In Russian).
39. Kornienko E.A. Problemy stanovlenija kischechnoj mikrobioty kak faktor riska razvitiya immunopatologicheskikh zabolevanij i vozmozhnosti ih profilaktiki. [Problems of gut microbiota formation as a risk factor for the development of immunopathological diseases and opportunities for their prevention: A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum*. 2022; 2: 174–9. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201551. (In Russian).
40. Dedikova O.V., Zaharova I.N., Kuchina A.E. i dr. Formirovanie mikrobioty kischechnika mladenca v zavisimosti ot sposoba rodorazreshenija: otdalennye posledstvija i varianty korektsii. [Formation of the infant's intestinal microbiota depending on the delivery method: long-term consequences and correction options: A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum*. 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092. (In Russian).
41. Beljaeva I.A., Bombardirova E.P., Mitish M.D. i dr. Ontogenez i dizontogenez mikrobioty kischechnika u detej rannego vozrasta: triggernyj mehanizm narushenij detskogo zdorov'ja. [Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2017; 16(1): 29–38. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692. (In Russian).
42. Lifshic K., Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. Vlijanie kischechnogo mikrobioma v norme i patologii na zdorov'e cheloveka. [Effect of intestinal microbiome in norm and pathology on human health]. *Medicinskij Sovet*. 2017; 1: 155–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159. (In Russian).
43. Schwartz D.J., Shalon N., Wardenburg K. et al. Gut pathogen colonization precedes bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. *Science translational medicine*. 2023; 15(694): eadg5562. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg5562.
44. Lee J.K., Hern Tan L.T., Ramadas A. et al. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(19): 6963. DOI: 10.3390/ijerph17196963.
45. Patel A.L., Mutlu E.A., Sun Y. et al. Longitudinal Survey of Microbiota in Hospitalized Preterm Very-

- Low-Birth-Weight Infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016; 62(2): 292–303. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000913.
46. Chen Y., Lu Y., Wang T. et al. Changes in Gut Microbiota at 1-60 Days in 92 Preterm Infants in a Neonatal Intensive Care Unit Using 16S rRNA Gene Sequencing. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2023; 29: e941560. DOI: 10.12659/MSM.941560.
47. Rogers M.B., Firek B., Shi M. et al. Disruption of the microbiota across multiple body sites in critically ill children. *Microbiome*. 2016; 4(1): 66. DOI: 10.1186/s40168-016-0211-0.
48. Markovskaja I.N., Zav'jalova A.N., Kuznecova Ju.V. i soavt. Mikrobnyj pejzazh pacienta pervogo goda zhizni s disfagiej, dlitel'no nahodjashhegosja v ORIT. [Microbial infection in a patient with dysphagia in the first year of life, prolonged stay in the ICU]. XXX Kongress detskih gastrojenterologov Rossii i stran SNG, tez. Moskva; 2023: 29–31. (In Russian).
49. Aleksandrovich Ju.S., Ivanov D.O., Pavlovskaja E. Ju. i soavt. Osobennosti mikrobioty u novorozhdennyh v kriticheskom sostojanii pri postuplenii v ORIT specializirovannogo stacionara. [Features of Microbiota in Newborns in Critical Condition at Admission to the Intensive Care Unit of a Specialized Hospital]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022; 19(2): 56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63. (In Russian).
50. Markovskaja I.N., Zav'jalova A.N., Kuznecova Ju.V. Osobennosti mikrobioma rebenka pervogo goda zhizni, dlitel'no nahodivshegosja v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii po dannym sekvenirovanija 16S RRNA. [Peculiarities of the microbiome of a child of the first year of life, prolonged stay in the intensive care unit, according to 16S rRNA sequencing data]. *FORCIPE*. 2022; 5(S3): 932–33. (In Russian).
51. Petrenko Ju.V., Prokop'eva N.E., Ivanov D.O. i soavt. K voprosu o fetal'nom programmirovanii ozhirenija u detej. [Toward fetal programming of obesity in children]. *FORCIPE*. 2022; 5(S2): 399–400. (In Russian).

УДК 616.28-008.14-009-035-053.2+577.125.8+616.981.21+612.858
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.89.26.014

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ДИСТАЛЬНЫМ РЕНАЛЬНЫМ ТУБУЛЯРНЫМ АЦИДОЗОМ С ТУГОУХОСТЬЮ

© Наталья Эдуардовна Прокопьева^{1,2}, Людмила Алексеевна Фирсова¹,
Валерия Павловна Новикова¹, Ольга Васильевна Козловская²,
Любовь Владимировна Кирюхина²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины. 199004, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 1-я линия, 58

Контактная информация:

Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра. E-mail: shkumat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412 SPIN: 3657-1519

Для цитирования: Прокопьева Н.Э., Фирсова Л.А., Новикова В.П., Козловская О.В., Кирюхина Л.В. Клиническое наблюдение пациента с дистальным ренальным тубулярным ацидозом с тугоухостью // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 136–142.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.89.26.014>

Поступила: 29.11.2023

Одобрена: 26.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз с глухотой (OMIM 267300) — это редкое заболевание, характеризующееся тяжелым метаболическим ацидозом вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона. Нарушение физического и психомоторного развития, деформация конечностей, электролитные нарушения без должного и своевременного лечения могут приводить к инвалидизации уже в самом раннем возрасте. В статье описан клинический случай, отражающий сложность и коварность диагностики дистального ренального тубулярного ацидоза у ребенка первого года жизни.

Ключевые слова: *дистальный ренальный тубулярный ацидоз; дети; тубулопатия; нейросенсорная тугоухость.*

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS WITH HEARING LOSS

© Natalia E. Prokopyeva^{1,2}, Lyudmila A. Firsova¹, Valeria P. Novikova¹,
Olga V. Kozlovskaya², Lyubov V. Kiryukhina²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Children's City Hospital N 2 of St. Mary Magdalene. Vasilievsky Island, 1st line, 58, Saint Petersburg, Russian Federation, 199004

Contact information:

Natalia E. Prokopyeva — Research Assistant at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics at the Research Center.
E-mail: shkumat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412 SPIN: 3657-1519

For citation: Prokopyeva NE, Firsova LA, Novikova VP, Kozlovskaya OV, Kiryukhina LV. Clinical case of a patient with distal renal tubular acidosis with hearing loss. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):136-142.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.89.26.014>

Received: 29.11.2023

Revised: 26.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. Distal renal tubular acidosis with deafness (OMIM 267300) is a rare disease characterized by severe metabolic acidosis due to impaired excretion of hydrogen ions in the distal nephron. Violation of physical and psychomotor development, deformation of limbs, electrolyte disturbances without proper and timely treatment can lead to disability at a very early age. The article describes a clinical case that reflects the complexity and insidiousness of diagnosing distal renal tubular acidosis in a child of the first year of life.

Key words: *distal renal tubular acidosis; children; tubulopathy; sensorineural hearing loss.*

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (ДРТА) представляет собой гетерогенную группу генетических заболеваний, характеризующихся нарушением процесса закисления мочи, приводящих к тяжелому метаболическому гиперхлоремическому ацидозу с повышенным уровнем рН мочи, гипокалиемией, гиперкальциурией и нефрокальцинозом [1–3]. Клиническими особенностями являются задержка роста-весовых показателей, рахит, нефрокальциноз, полиурия, полидипсия и возможное развитие хронической почечной недостаточности у пациентов, не получающих терапию [4–7].

Выделяют первичные и вторичные причины развития дистального ренального тубулярного ацидоза. К первичным относят генетически детерминированную патологию транспортных систем с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования.

- Аутосомно-доминантный, мутация гена *SLC4A1* (хромосома 17q21-22), нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1 (AE-1 — anion exchanger 1) базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек.
- Аутосомно-рецессивный с тугоухостью, мутация гена *ATP6V1B1* (хромосома 2p13), нарушение структуры V1 субъединицы водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек.
- Аутосомно-рецессивный без тугоухости, мутация гена *ATP6V0A4* (хромосома 7q33-34), кодирующего альфа-4 субъединицу водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек [1, 2, 4].

Аутосомно-рецессивные формы дистального ренального тубулярного ацидоза являются редкими заболеваниями с неизвестной распространенностью в популяции [7]. Наличие или отсутствие нарушений слуха является основным фенотипическим критерием, позволяющим сузить генетический поиск для подтверждения диагноза. Причинные мутации гена *ATP6V1B1* классически связаны с ранней сенсоневральной тугоухостью, однако случаи канальцевого ацидоза с ранней глухотой также описаны у пациентов с мутациями гена *ATP6V0A4*. Наряду с семейными формами заболевания встречаются и спорадические случаи.

Вторичные (приобретенные) формы дистального РТА описаны при многих патологических состояниях, обусловленных расстройствами метаболизма кальция с нефрокальцинозом и гиперкальциурией, первичным гиперпаратиреозом, лекарственным и токсическим повреждением, другими почечными заболеваниями, в том числе медуллярной кистозной болезнью и губчатой почкой, аутоим-

мунными заболеваниями (гипергаммаглобулинемия, синдром Шегрена, аутоиммунный гепатит, тиреоидит, фиброзирующий альвеолит, системная красная волчанка, узелковый периартериит).

Нарушение экскреции аммония при всех вариантах вторично. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но, в соответствии с повышением рН мочи, определенная степень бикарбонатурии обязательно присутствует. При тяжелом хроническом метаболическом ацидозе нейтрализация ионов водорода происходит за счет костного карбоната, что вызывает высвобождение кальция из кости во внеклеточную жидкость, что ведет к нарушению ее нормальной структуры и разнообразным костным деформациям. Экскреция цитрата в проксимальном канальце снижена, что является основой формирования нефрокальциноза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДИСТАЛЬНОГО РЕНАЛЬНОГО ТУБУЛЯРНОГО АЦИДОЗА

Заболевание чаще манифестирует в возрасте от шести месяцев до двух лет. Как правило, для ДРТА характерны неспецифические симптомы: задержка массо-ростовых показателей, рахитоподобные изменения скелета, мышечная гипотония, полиурия, полидипсия.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСТАЛЬНОГО РЕНАЛЬНОГО ТУБУЛЯРНОГО АЦИДОЗА

Кислотно-основное состояние крови. Одним из основных критериев лабораторной диагностики является выявление метаболического ацидоза, за счет снижения стандартного бикарбоната (HCO_3^-) в плазме <15 ммоль/л.

Общий анализ мочи. Наиболее характерна щелочная реакция мочи ($\text{pH} >6,0$), также возможно снижение экскреции цитрата и аммония [3].

Биохимический анализ крови. Изменения в биохимическом анализе крови для ДРТА являются неспецифическими, но возможно повышение уровня щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, ренина и альдостерона.

Генетическое исследование. Для дистального ренального тубулярного ацидоза возможны аутосомно-доминантный тип наследования с мутацией гена *SLC4A1* (хромосома 17q21-22), а также аутосомно-рецессивные типы с мутацией генов *ATP6V1B1* (хромосома 2p13) и *ATP6V0A4* (хромосома 7q33-34).

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Для дистального ренального тубулярного ацидоза характерны эхо-признаки нефрокальциноза («синдрома гиперэхогенных пирамид») по результатам УЗИ почек, а также уролитиаза (состав мочевых камней — фосфат кальция) [1, 2].

С целью оценки выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проведение рентгенографии кистей, определение костного возраста, денситометрии, рентгенографии трубчатых костей голени с захватом коленных суставов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Генетически детерминированные формы дистального РТА (I тип) необходимо дифференцировать от проксимального РТА (II тип), в том числе в составе синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), псевдогипоальдостеронизма, первичной гипероксалурии и некоторых других вариантов нефрокальциноза.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСТАЛЬНОГО РЕНАЛЬНОГО ТУБУЛЯРНОГО АЦИДОЗА

Согласно клиническим рекомендациям [1, 2], лечение РТА II у детей заключается в применении 4% раствора бикарбоната натрия или цитратной смеси в дозе 10–15 ммоль/кг в сутки в несколько приемов с целью компенсации метаболического ацидоза.

Поскольку несвоевременная диагностика заболевания значительно ухудшает качество жизни пациентов, а в некоторых случаях может стать причиной летального исхода, коллектив авторов считает необходимым обратить внимание коллег на наличие такой патологии, как дистальный ренальный тубулярный ацидоз, и представляет вниманию описание клинического случая.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент В., 4 месяца, впервые планово поступил в отделение нефрологии СПб ГБУЗ ДГБ № 2 Святой Марии Магдалины.

Анамнез заболевания. При скрининговом УЗИ мочевого пузыря выявлены эхо-признаки нефрокальциноза («синдром гиперэхогенных пирамид»). В 4 месяца выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость: справа III степени, слева IV степени.

Анамнез жизни. Ребенок от третьей беременности, третьих родов. Роды на 39-й неделе, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса тела при рождении — 3560 г, длина тела — 53 см. На 8-й неделе беременности мать перенесла новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), получала курс назальных глюкокортикостероидов. Наследственность, со слов матери, не отягощена. Старшие дети (мальчик — 8 лет, девочка — 4 года) здоровы.

Данные объективного осмотра при поступлении в стационар. Длина тела — 62 см, масса тела — 5500 г. Состояние удовлетворительное. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Кожные покровы естественной окраски, чистые. Недостаточно выраженный подкожно-жировой слой. Отме-

чается гипотония нижних конечностей. Тоны сердца ясные, ритмичные. СШ на верхушке. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Живот умеренно вздут, доступен глубокой пальпации. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, 3–4 раза в сутки, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное в подгузник.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования.

Клинический анализ крови — в пределах возрастной нормы. Данных за нарушение минерального обмена не выявлено (электролиты крови — норма; моча на соотношение кальция/креатинин, фосфор/креатинин — в пределах нормы). В общем анализе мочи — щелочная реакция, без изменения мочевого осадка. Нарушения в кислотно-основном составе (КОС) крови выявлено не было. В гормональном профиле отмечалось снижение уровня паратиреоидного гормона до 9,63 пг/мл, повышение уровня ренина (>500,00 мкМЕ/мл, референсные значения ренина для детей до 1 года не установлены) и повышение уровня альдостерона до 935,3 пг/мл, без клинических проявлений. Тиреоидный статус, 17-ОН-прогестерон — норма. Азотовыделительная функция почек удовлетворительная. При контроле артериальное давление в пределах целевых значений.

По УЗИ МВС — эхо-признаки «синдрома гиперэхогенных пирамид», без отрицательной динамики.

Ребенок консультирован эндокринологом — данных за эндокринологическую патологию на момент осмотра не выявлено. Консультирован генетиком: учитывая двустороннюю нейросенсорную тугоухость, был выполнен забор крови на исследование мутации в гене *GJB2* и аминокислоты крови — в работе к моменту выписки.

Ребенок выписан с основным диагнозом; нефрокальциноз, и сопутствующим: двусторонняя сенсоневральная тугоухость — справа III степени, слева IV степени. Рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 3 месяца.

Повторная госпитализация — в августе 2022 года. На момент госпитализации ребенку исполнилось 10 месяцев. В динамике отмечались низкие массоростовые прибавки. В 6 месяцев проведено слухопротезирование.

С июля 2022 года отмечается полидипсия и полиурия. При контрольных исследованиях сохранялось повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), альдостерона. По данным неоднократного контроля электролитных нарушений выявлено не было. В анализах мочи в динамике отмечается стойкий сдвиг pH мочи в щелочную сторону. При контроле АД были зафиксированы эпизоды повышения АД до 110/60 мм рт.ст. По результатам

генетического обследования (от января 2022 года) исключены нарушения обмена аминокислот, исключены мутации в гене *GJB2*. В 6 месяцев проведена коррекция слуха.

Данные объективного осмотра при поступлении в стационар. Длина тела — 68 см, масса тела — 6,1 кг (динамика физического развития представлена на рис. 1, 2). Отмечается задержка

психомоторного развития в пределах двух месяцев (оценка проводилась по шкале Гриффитс). Состояние удовлетворительное. Кожные покровы естественной окраски, сухие, отмечается снижение тургора кожи. Подкожно-жировой слой выражен недостаточно в области живота, бедер. Отмечается мышечная гипотония (гипотония нижних конечностей, «лягушачий живот»). Тоны сердца ясные,

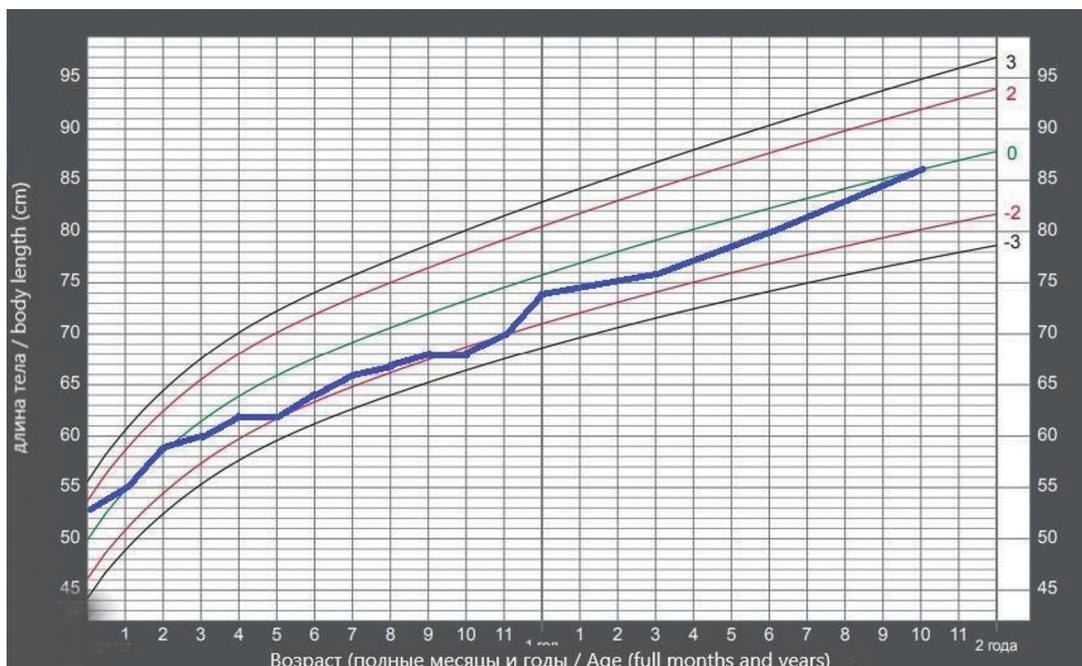


Рис. 1. График динамики роста пациента от рождения до 22 месяцев

Fig. 1. Patient growth chart from birth to 22 months

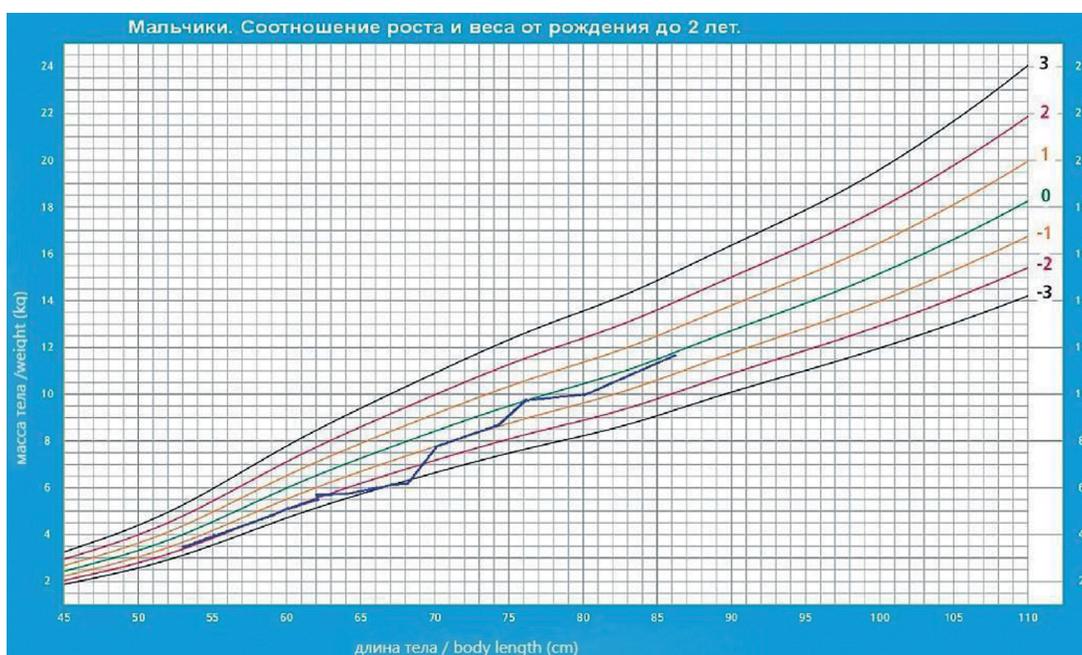


Рис. 2. Соотношение длины тела и массы тела пациента от рождения до 22 месяцев

Fig. 2. The ratio of the patient's body length and body weight from birth to 22 months

Таблица 1. Лабораторные показатели больного в динамике

Table 1. Laboratory indicators of the patient over time

	Кислотно-основное состояние капиллярной крови / Acid-base state of capillary blood				
	01.2022	08.2022	12.2022	03.2023	06.2023
pH	7,45	7,30	7,43	7,46	7,43
Напряжение CO ₂ , мм рт.ст. / CO ₂ tension, mmHg	46,6	21,5	32,4	33,3	34,6
Напряжение O ₂ , мм рт.ст. / O ₂ tension, mmHg	65	84	78	77	69
Лактат / Lactate	–	2,43	–	–	–
Гематокрит, % / Hematocrit, %	39	33,0	33,0	–	36,0
Концентрация Na ⁺ , ммоль/л / Na ⁺ concentration, mmol/l	138	132	138	139	137
Концентрация K ⁺ , ммоль/л / K ⁺ concentration, mmol/l	4,5	3,0	3,8	4,5	4,6
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л / HCO ₃ ⁻ , mmol/l	32,4	10,5	21,6	23,7	23,1
cBase (B), ммоль/л / cBase (B), mmol/l	4	-14,0	-2,0	0	-1
ctCO ₂ (B), ммоль/л / ctCO ₂ (B), mmol/l	34	11,0	23,0	25,0	24,0
sO ₂ , %	93	95,0	96,0	96,0	94,0
Общий анализ мочи / General urine analysis					
Кислотность / Acidity	Щелочная / Alkaline	Щелочная / Alkaline	Нейтральная / Neutral	Слабощелочная / Slightly alkaline	Нейтральная / Neutral
Удельный вес / Specific gravity	1025	1020	1018	1020	1015
Белок / Protein	0	0	0	0	0
Глюкоза / Glucose	0	0	0	0	0
Эпителий плоский / Flat Epithelium	2–3	0–1	1–2	2–3	1–2
Лейкоциты / Leukocytes	5–7	2–3	3–5	2–3	0–1
Биохимический анализ крови / Biochemical blood test					
Ренин, мкМЕ/мл / Renin, μIU/ml	>500,00	>500,00		84	28
Альдостерон, пг/мл / Aldosterone, pg/ml	953,3	158,5		147,5	
Паратгормон, пг/мл / Parathyroid hormone, pg/ml	9,63	24,41		26,8	
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	72	67	66	62	67
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	53	46	43	42	45
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	4,8	4,5	7,0	6,7	3,9
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	6,2	4,9	4,6	4,8	3,8
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/l	200	157	165	183	248
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	29	27	25	27	30
Кальций общий, ммоль/л / Total calcium, mmol/l	2,74	2,58	2,72	2,44	2,67
Фосфор, ммоль/л / Phosphorus, mmol/l	2,00	1,24	2,53	1,89	1,53
Железо, мкмоль/л / Iron, μmol/l	13,9	7,0	8,6	36	18,8
Ферритин, мкг/л / Ferritin, μg/l	56	54	12	6,3	
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l	4,50	3,7	3,8	4,6	4,9
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/l	135	132	138	137	139
Хлор, ммоль/л / Chlorine, mmol/l	107	107	109	106	108
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л / Aspartate aminotransferase, U/l	36	40	24	28	
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / Alanine aminotransferase, U/l	24	13	15	20	
Витамин D, 25-гидрокси (кальциферол), нг/мл / Vitamin D, 25-hydroxy (calciferol), ng/ml	31,32				
17-гидроксипрогестерон (17-ОПГ), нг/мл / 17-hydroxypregesterone (17-OPG), ng/ml	0,85				

ритмичные. СШ на верхушке. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Живот умеренно вздут, доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное в подгузник.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования.

Клинический анализ крови — в пределах возрастной нормы. В анализе мочи — сдвиг pH мочи в щелочную сторону. Соотношение Ca/Cr мочи — гиперкальциурия. Соотношение P/Cr мочи — норма. КОС крови — метаболический ацидоз (данные представлены в табл. 1). В биохимическом анализе крови — гипокалиемия. Функция почек удовлетворительная. Уровень кортизола, альдостерона, паратиреоидного гормона, АКТГ — норма. Тиреоидный статус — субклинический гипотиреоз. При контроле гидробаланса отмечается полидипсия до 1800 мл/сутки, полиурия до 1900 мл/сутки. На УЗИ МВС — эхо-признаки «синдрома гиперэхогенных пирамид», без отрицательной динамики. Учитывая клинико-лабораторные данные (низкие ростовые прибавки, двустороннюю нейросенсорную тугоухость, нефрокальциноз, стойкий сдвиг pH мочи в щелочную сторону, метаболический ацидоз, полидипсию, полиурию, гиперкальциурию, гипокалиемию), диагноз трактован как дистальный ренальный тубулярный ацидоз с тугоухостью. Проведено секвенирование экзома — в работе. В терапии начата цитратная смесь (блемарен из расчета 5 ммоль/кг в сутки по цитрату), терапия иАПФ (энап 2,5 мг/сутки), на этом фоне на 2-й неделе отмечена нормализация КОС, электролитов крови, снижение объема потребляемой и выделяемой жидкости.

Третья госпитализация — в октябре 2022 года, на фоне проводимой терапии цитратной смесью с положительной динамикой: отмечена положительная динамика массо-ростовых показателей, данные представлены на рис. 1, 2.

Лабораторные данные на момент госпитализации: КОС капиллярной крови, ионограмма, биохимический и клинический анализ крови находились в пределах референсных значений (результаты лабораторных данных представлены в табл. 1). В общем анализе мочи — слабощелочная реакция мочи. По результатам секвенирования экзома выявлена гетерозиготная мутация *ATP6V1B1*, что подтверждает ранее выставленный клинический диагноз.

Повторные госпитализации в декабре 2022, марте и июле 2023 года. Во время каждой из госпитализаций отмечалась компенсация метаболического ацидоза (лабораторные данные представлены в табл. 1) и отсутствие клинических проявлений, удовлетворительные массо-ростовые показатели (рис. 1, 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика тубулопатий, в том числе ренальных тубулярных ацидозов, представляет собой достаточно непростую задачу для врача-педиатра и нефролога, поскольку на практике довольно сложно установить тип заболевания, описанный клинический случай это доказывает. Так, учитывая клинико-инструментальные данные, включающие в себя общие признаки дистального ренального ацидоза и наличие у мальчика нефрокальциноза и нейросенсорной тугоухости, клинически выставленный диагноз ДРТА удалось подтвердить генетически (гетерозиготный вариант *ATP6V1B1*). Своевременно начатое лечение (компенсация метаболического ацидоза цитратной смесью), своевременное слухопротезирование пациента позволило предотвратить отставание физического и психомоторного развития.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. и др. Почечные тубулярные ацидозы в практике «Взрослого» нефролога. Сообщение 1. Роль почек в регуляции кислотно-основного гомеостаза. Нефрология. 2013; 1.

2. Finer G., Landau D. Clinical Approach to Proximal Renal Tubular Acidosis in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25(4): 351–7. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.05.006. PMID: 30139461.
3. Клинические рекомендации — 2016. Тубулопатии у детей. Утверждены Минздравом РФ. 2019.
4. Haque S.K., Ariceta G., Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(12): 4273–87. DOI: 10.1093/ndt/gfs493.
5. Igarashi T., Sekine T., Inatomi J., Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2171–7.
6. Rodriguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2160–70. DOI:10.1097/01.ASN.0000023430.92674.E5
7. Moorthi K., Batlle D. Renal Tubular Acidosis. In: Genari J., Adroque H.J., Galla J.H., Madias N.E., editors. *Acid–Base Disorders and Their Treatment.* Boca Raton: Taylor and Francis; 2005: 417–59.
- in the practice of an “Adult” nephrologist]. *Message 1. The role of the kidneys in the regulation of acid-base homeostasis.* *Nephrology.* 2013; 1. (in Russian).
2. Finer G., Landau D. Clinical Approach to Proximal Renal Tubular Acidosis in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25(4): 351–7. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.05.006. PMID: 30139461.
3. Klinicheskiye rekomendatsii — 2016. Tubulopatii u detey. [Tubulopathies in children]. *Utverzhdeny Minzdravom RF.* 2019. (in Russian).
4. Haque S.K., Ariceta G., Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(12): 4273–87. DOI: 10.1093/ndt/gfs493.
5. Igarashi T., Sekine T., Inatomi J., Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2171–7.
6. Rodriguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2160–70. DOI:10.1097/01.ASN.0000023430.92674.E5
7. Moorthi K., Batlle D. Renal Tubular Acidosis. In: Genari J., Adroque H.J., Galla J.H., Madias N.E., editors. *Acid–Base Disorders and Their Treatment.* Boca Raton: Taylor and Francis; 2005: 417–59.

REFERENCES

УДК 616.154.69-085-053.2

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.23.71.015

ГАЛАКТОЗЕМИЯ I ТИПА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© Андрей Васильевич Налетов, Наталия Александровна Марченко,
Александра Ивановна Борискина, Дмитрий Иванович Масюта

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. 283114, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Контактная информация:

Андрей Васильевич Налетов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2. E-mail: nalyotov-a@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4733-3262 SPIN: 5876-7445

Для цитирования: Налетов А.В., Марченко Н.А., Борискина А.И., Масюта Д.И. Галактоземия I типа: случай из практики // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 143–147. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.23.71.015>

Поступила: 30.11.2023**Одобрена: 25.12.2023****Принята к печати: 25.01.2024**

Резюме. Галактоземия — наследственное нарушение обмена углеводов, возникающее в результате мутации генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в обмене галактозы. При поздней диагностике и отсутствии патогенетически обоснованной диетотерапии заболевание может привести к полиорганной недостаточности и летальному исходу. В статье изложены вопросы патогенеза, клинических проявлений, диагностики и принципов диетотерапии галактоземии у детей. Представлено собственное клиническое наблюдение, где освещен сложный пример дифференциальной диагностики галактоземии с внутриутробной инфекцией у ребенка в неонатальном периоде.

Ключевые слова: галактоземия; клинический случай; скрининг.

GALACTOSEMIA TYPE I: A CASE FROM PRACTICE

© Andrew V. Nalyotov, Nataliya A. Marchenko, Aleksandra I. Boriskina, Dmitry I. Masyuta

M. Gorky Donetsk National Medical University. 16 Illich ave., Donetsk, 283003

Contact information:

Andrew V. Nalyotov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 2. E-mail: nalyotov-a@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4733-3262 SPIN: 5876-7445

For citation: Nalyotov AV, Marchenko NA, Boriskina AI, Masyuta DI. Galactosemia type I: a case from practice. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):143-147. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.23.71.015>

Received: 30.11.2023**Revised: 25.12.2023****Accepted: 25.01.2024**

Abstract. Galactosemia is a hereditary disorder of carbohydrate metabolism, as a result of mutation of genes encoding enzymes involved in galactose metabolism. With late diagnosis and the absence of pathogenetically justified diet therapy, the disease can lead to multiple organ failure and death. The article presents the issues of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and principles of dietary therapy of galactosemia in children. The author presents his own clinical observation, which highlights a complex example of differential diagnosis of galactosemia with intrauterine infection in a child in the neonatal period.

Key words: galactosemia; clinical case; screening.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика врожденного нарушения метаболизма веществ у новорожденного ребенка остается актуальным вопросом педиатрии [1].

Галактоземия — наследственное нарушение обмена углеводов, возникающее в результате мутации генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в обмене галактозы. Вследствие данных нарушений в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола),

что обуславливает клиническую картину заболевания и формирование отсроченных осложнений.

Тип наследования галактоземии — аутосомно-рецессивный. Частота заболевания в Российской Федерации составляет 1:20 000, при этом подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *GALT* (классическая галактоземия I типа).

Основным углеводным компонентом грудного молока и детских молочных смесей является лакто-

за — дисахарид, состоящий из двух моносахаридов галактозы и глюкозы. Несмотря на большое сходство молекул глюкозы и галактозы, превращение последней в глюкозу требует нескольких ферментативных реакций [2].

Галактоземия объединяет несколько генетически гетерогенных форм. В основе заболевания лежит недостаточность одного из трех энзимов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT), галактокиназы (GALK) или уридин-дифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (GALE). Нарушение функционирования одного из указанных ферментов генетически обусловлено мутациями в генах, кодирующих белковую структуру молекулы энзима, что приводит к синтезу дефектного фермента и значительному снижению его активности. В результате нормальный метаболизм галактозы блокируется и образуется большое количество токсичных веществ (галактонат, галактитол, галактозо-1-фосфат и др.), которые, наряду с галактозой, накапливаются в крови и провоцируют развитие тяжелых поражений внутренних органов (печени, головного мозга, почек), что проявляется полиморфизмом клинических проявлений [3–5].

Галактоза имеет важнейшее значение для роста и развития детского организма. Этот моносахарид не только является источником энергии для клетки, но и играет важную пребиотическую роль, служит необходимым пластическим материалом для образования гликопротеидов, гликолипидов и других комплексных соединений, используемых организмом для формирования клеточных мембран, нервной ткани, нервных окончаний, процессов миелинизации нейронов и др. Основным источником галактозы у человека является пища. Большое количество потребляемых в течение дня пищевых продуктов (в первую очередь молочных) содержат лактозу, из которой в кишечнике в результате гидролиза образуется галактоза [6].

Существуют три типа галактоземии в зависимости от имеющегося у пациента дефекта одного из трех основных энзимов, участвующих в метаболизме галактозы:

- классическая — галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента GALT, включает в себя вариант Дуарте (снижение активности фермента);
- галактоземия II типа — недостаточность GALK;
- галактоземия III типа — дефицит GALE.

Классическая галактоземия проявляется в неонатальном периоде на фоне вскармливания грудным молоком или детскими молочными смесями. Проявлениями заболевания могут быть обильные срыгивания, рвота, диарея, отсутствие прибавки массы тела, вялость, сонливость, а в дальнейшем — признаки недостаточности питания, задержка роста

и психомоторного развития. При отсутствии своевременной диагностики и патогенетически обоснованной диетотерапии появляются и нарастают признаки поражения печени, сопровождающиеся гипогликемией, желтухой, гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом. В неонатальном периоде у больных галактоземией за счет угнетения защитных иммунных реакций отмечается повышенный риск развития сепсиса, вызванного кишечной палочкой (*E. coli*), что нередко приводит к летальному исходу. Заболевание быстро прогрессирует и при отсутствии лечения носит жизнеугрожающий характер.

Рекомендуется проведение неонатального скрининга всем новорожденным для выявления наследственных нарушений метаболизма галактозы. Диагностика направлена на определение содержания в сухом пятне крови концентрации общей галактозы, при положительном результате проводится определение активности фермента GALT и мажорных мутаций в гене *GALT* [4].

Основным методом терапии галактоземии является диетотерапия, которая предусматривает пожизненное исключение из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу. Пациенту необходимо полностью отказаться от употребления в пищу любого вида молока (женского, коровьего, козьего, детских молочных смесей и др.) и всех молочных продуктов, а также тщательно избегать употребления той продукции, в которую они могут добавляться: хлеб, выпечка, карамель, сладости, маргарин и т.п. Запрещается также использование низколактозных молока и смесей. Следует учитывать, что в ряде продуктов растительного происхождения содержатся олигосахариды — галактозиды (бобовые (горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут), соя (но не изолят соевого белка), шпинат, какао, шоколад, орехи), а в продуктах животного происхождения — гликопротеины (печень, почки, мозги и другие субпродукты), которые при определенных условиях могут расщепляться и быть источником галактозы [3].

При составлении лечебных рационов для детей первого года жизни с данным заболеванием количество основных пищевых ингредиентов и энергии должно соответствовать возрастным физиологическим нормам. Материнское молоко и/или детские молочные смеси должны быть заменены адаптированными по составу безлактозными формулами. Для лечения пациентов с галактоземией используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка (Беллакт Соя, Нутрилак Соя, Нутрилон Соя, Фрисосой) или высокогидролизированных молочных белков — при аллергии на белок сои. Используются также смеси на основе синтетических аминокислот и безлактозные казе-

инепредоминантные молочные смеси. Не рекомендуется использовать безлактозные молочные смеси с преобладанием сывороточных белков (60% и более). Данные смеси могут содержать следовые количества галактозы. Специализированные смеси вводят в питание пациентов с галактоземией в течение одного дня, сразу после установления диагноза. Пациентам строго рекомендуется введение безлактозных продуктов прикорма и пожизненная безлактозная диета.

Не рекомендуется пациентам любого возраста применение лекарственных препаратов, содержащих лактозу/галактозу, а также гомеопатических препаратов, настоек и спиртовых лекарственных форм. Так, лактоза нередко используется в качестве вспомогательного вещества в гомеопатических лекарственных средствах, а этанол тормозит элиминацию галактозы из печени [3].

На исход и течение заболевания влияют сроки установления диагноза, своевременно и адекватно назначенная диетотерапия и мероприятия неотложной помощи (переливание кровезаменителей, инфузионная терапия). Прогноз заболевания неблагоприятный при поздно диагностированной тяжелой форме галактоземии (в связи с отсутствием проведения скрининга). При своевременно начатых лечебных мероприятиях прогноз для жизни и развития больных значительно улучшается.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические проявления и дифференциальную диагностику заболевания на примере конкретного пациента с галактоземией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим случай наблюдения пациента с классической галактоземией I типа на основании обследования ребенка, изучения его истории болезни и амбулаторной карты.

Девочка, 10 дней, поступила в отделение патологии новорожденных Республиканской детской клинической больницы г. Донецка с жалобами на выраженную желтушность кожных покровов.

Ребенок родился в родильном доме г. Тореза Донецкой Народной Республики. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне кольпита, многоводия, гестационной артериальной гипертензии. Мать страдает хронической никотиновой зависимостью, во время беременности продолжала курить. В сроке 11 недель была обследована в медико-генетическом центре — патологии не выявлено. УЗИ плода проводилось 3 раза — патологии не выявлено. Предыдущие беременности: первая беременность — нормальные роды, вторая — замершая в 10 недель, третья — нормальные роды. Настоящие роды четвертые, преждевремен-

ные, в сроке 36 недель двойней биамниотической, бихореальной, путем кесарева сечения в связи поперечным положением плода. Ребенок родился второй из двойни с массой 2300 г, длина — 47 см. Оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. Закричала сразу. Вскармливалась из рожка сцеженным материнским грудным молоком. На 2-е сутки жизни появилось желтушное окрашивание кожных покровов и склер: билирубин — 205 мкмоль/л за счет непрямой фракции. На 9-е сутки жизни общий билирубин — 388 мкмоль/л, прямой — 67,6 мкмоль/л.

Первые 9 дней жизни в роддоме ребенок получал фототерапию, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, бифидумбактерин, водный раствор холекальциферола. Положительной динамики в состоянии ребенка не отмечалось. На 10-е сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных Республиканской детской клинической больницы г. Донецка.

Общее состояние ребенка при поступлении в клинику тяжелое. Выражены признаки недоношенности, незрелости. Рефлексы периода новорожденности, спинального автоматизма угнетены, орального — вызываются. Мышечный тонус дистоничен, спонтанная двигательная активность снижена. Большой родничок 3,0×4,0 см, на уровне костей черепа. Вскармливание естественное — сцеженным грудным молоком. Видимые слизистые оболочки и кожные покровы желтушные, чистые. Тургор тканей и эластичность кожи снижены. Подкожно-жировой слой истончен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими перкуторно — легочный звук, аускультативно — пуэрильное дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум над всей областью сердца. Живот доступен пальпации, симметричный, увеличен в объеме. Перистальтика активная. Печень пальпируется на 4,0 см ниже края реберной дуги. Почки, селезенка не пальпируются. Стул кашицеобразный, желтый, с примесью слизи. Моча темно-желтого цвета.

Ребенок обследован в отделении.

В клиническом анализе крови выявлена анемия легкой степени тяжести, которая сохранялась в динамике, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

В биохимическом анализе крови при поступлении гипербилирубинемия (общий билирубин до 440 мкмоль/л, прямой — 175 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 109 Ед/л., аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 67 Ед/л).

В копроцитограмме: нейтральный жир ++, лейкоциты — 8–10 в поле зрения.

Бактериологическое исследование кала, зева, носа, пупочной ранки — патогенные и условно-патогенные микроорганизмы не выявлены.

УЗИ почек — норма.

УЗИ органов брюшной полости: в брюшной полости между печенью и диафрагмой, вдоль круглой связки печени, а также между селезенкой, желудком и кишечником, по фланкам брюшной полости, в малом тазу определяется свободная жидкость с нитями фибрина и мелкодисперсной взвесью. Перистальтика тонкого кишечника вялая. Стенка тонкого кишечника на визуализированном фрагменте утолщена до 1,5 мм, в просвете толстого кишечника жидкое содержимое.

Нейросонография: эхо-признаки незрелости головного мозга, гипоксически-ишемического поражения ЦНС; гемодинамика не изменена.

Консультация невролога: гипоксически-ишемическая энцефалопатия I степени. Синдром церебрального возбуждения.

Консультация окулиста: двусторонняя катаракта.

На основании клинической картины, данных дополнительного обследования, у ребенка было заподозрено наличие внутриутробной инфекции, гепатита, энтероколита на фоне недоношенности и незрелости.

Получал лечение: кормление смесью Белакт, затем Нутрилон, антибиотикотерапию (цефепим, амикацин), 10% раствор глюкозы, 0,9% раствор NaCl, раствор аминовена, глюконат кальция, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, бифидумбактерин.

При проведении скрининга в медико-генетическом центре отмечено повышение галактозы до 90 мг/дц, при проведении ре-теста на 16-е сутки уровень галактозы оставался повышенным — 66,33 мг/дц. Ребенок был консультирован генетиком, диагностирована галактоземия. Назначена диета с исключением галактозы, лактозы, перевод на кормление смесью на основе изолята соевого белка.

Рекомендовано в динамике исследовать уровень галактозы, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости.

При проведении телемедицинской конференции ребенок консультирован в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. На основании представленных данных у позднего недоношенного ребенка отмечается клиническая картина галактоземии.

На основании молекулярно-генетической диагностики у ребенка установлено две мутации гена *GALT* — диагностирована галактоземия I типа.

Биохимический анализ крови: триглицериды — 0,87 ммоль/л, холестерин — 3,69 ммоль/л, щелоч-

ная фосфатаза — 461 Ед/л, альбумин — 34,0 г/л, кальцидиол — 6,1 нг/мл, мочевины — 4,4 ммоль/л, глюкоза — 2,9 ммоль/л, белок — 60 г/л, креатинин — 27 мкмоль/л, кальций — 2,31 ммоль/л, калий — 4,3 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л.

Коагулограмма: фибриноген — 2,08 г/л, протромбиновое время — 16,3 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 30,4 с, тромбиновое время — 14,9 с, международное нормализованное отношение (МНО) — 1,35.

В процессе наблюдения на фоне патогенетически обусловленной диетотерапии и медикаментозного лечения состояние ребенка улучшилось. Отмечалась положительная динамика прибавки массы тела, постепенно исчез выпот в брюшной полости и желтушное окрашивание кожных покровов и склер. На фоне проводимого лечения двигательная активность восстановлена в полном объеме, реакция на осмотр адекватная, нормализовался мышечный тонус в конечностях. В легких пуэрильное дыхание, тоны сердца приглушены, ритмичные, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень +2,5 см ниже края реберной дуги. Стул кашицеобразный, желтый, моча светлая.

При проведении УЗИ органов брюшной полости и доплерографии сосудов портальной системы в динамике через месяц терапии: паренхиматозные органы брюшной полости не изменены; признаков портальной гипертензии, а также нарушения протоков по печеночной вене не отмечается.

В удовлетворительном состоянии ребенок выписан для диспансерного наблюдения у участкового педиатра, невролога, генетика. Родителям были даны рекомендации по диетотерапии, введению прикормов, назначен водный раствор холекальциферола 4000 МЕ/сутки курсом 1 месяц с переходом на профилактическую дозу 1000 МЕ/сутки длительно, рекомендованы препараты урсодезоксихолиевой кислоты 15 мг/кг в сутки.

ВЫВОДЫ

Галактоземия — серьезное наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена галактозы и, как следствие, непереносимостью лактозы. Заболевание манифестирует в первые дни жизни и может протекать крайне тяжело с быстрым развитием полиорганных нарушений. При максимально ранней диагностике, своевременном начале патогенетически обусловленной диетотерапии и строгом ее соблюдении прогноз для жизни и развития ребенка с классической галактоземией достаточно благоприятный. В представленном собственном клиническом примере указывается на сложности дифференциальной диагностики галактоземии с внутриутробной инфекцией. Проведение скрининга позволило диагностировать галактоземию у ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарчик И.В., Мандрикова Е.А., Матох С.К. Галактоземия I типа у доношенного новорожденного ребенка, трудный дифференциальный диагноз. *Forcipe*. 2022; 5(2): 298–9.
2. Coelho A.I., Berry G.T., Rubio-Gozalbo M.E. Galactose metabolism and health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015; 18(4): 422–7.
3. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Фисенко А.П. Галактоземия: питание детей на первом году жизни. *Медицинский оппонент* 2020; 4(12): 46–53.

4. Гильванов И.М., Викторова Т.В. Галактоземия: генетические механизмы возникновения, перспективы развития методов диагностики и терапии заболевания. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2023; 4: 23–9.
5. Белова Е.О., Каширина А.Ю. Галактоземия I типа у мальчика. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(6): 387.
6. Баженова Л.В., Пилипенко Ю.Н., Тихонова Н.В. и др. Галактоземия у новорожденного. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(54): 15–6.

REFERENCES

1. Lazarchik I.V., Mandrikova E.A., Matoh S.K. Galaktosemija I tipa u donoshennogo novorozhdenного rebenka, trudnyj differencial'nyj diaгноз. [Galactosemia type I in a full-term newborn, a difficult differential diagnosis]. *Forcipe*. 2022; 5(2): 298–9. (in Russian).
2. Coelho A.I., Berry G.T., Rubio-Gozalbo M.E. Galactose metabolism and health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015; 18(4): 422–7.
3. Bushueva T.V., Borovik T.E., Fisenko A.P. Galaktosemija: pitanie detej na pervom godu zhizni. [Galactosemia: nutrition of children in the first year of life]. *Medicinskij opponet*. 2020; 4(12): 46–53. (in Russian).
4. Gil'vanov I.M., Viktorova T.V. Galaktosemija: genicheskie mehanizmy vznikenovenija, perspektivy razvitija metodov diagnostiki i terapii zabelevanii. [Galactosemia: genetic mechanisms of occurrence, prospects for the development of diagnostic methods and therapy for the disease]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2023; 4: 23–9. (in Russian).
5. Belova E.O., Kashirina A.Ju. Galaktosemija I tipa u mal'chika. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. [Galactosemia type I in a boy]. 2022; 25(6): 387. (in Russian)
6. Bazhenova L.V., Pilipenko Ju.N., Tihonova N.V. i dr. Galaktosemija u novorozhdenного. [Galactosemia in a newborn]. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2023; 26(54): 15–6. (in Russian)

УДК 616.342-06-07-089]-053.5-055.23+616-006+616.136
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.74.66.001

СИНДРОМ УИЛКИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ОШИБОЧНО ДИАГНОСТИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА

© Маиса Анизалиевна Аманова², Виктория Валерьевна Холостова^{1,2},
Александр Юрьевич Разумовский^{1,2}, Алексей Николаевич Смирнов^{1,2},
Анатолий Ильич Хавкин^{3,4}, Зорикто Батоевич Митупов^{1,2},
Артур Габдулханнанович Маннанов², Мария Сергеевна Кузнецова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. 123001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

³ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, г. Москва, Большая Серпуховская ул., 62

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85

Контактная информация:

Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина; главный научный сотрудник отдела педиатрии Научно-исследовательского клинического института детства; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280 SPIN: 6070-9473

Для цитирования: Аманова М.А., Холостова В.В., Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н., Хавкин А.И., Митупов З.Б., Маннанов А.Г., Кузнецова М.С. Синдром Уилки как осложнение ошибочно диагностированной болезни Крона // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 148–155. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.74.66.001>

Поступила: 01.12.2023

Одобрена: 26.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Синдром Уилки, или синдром верхней брыжеечной артерии (СВБА) — относительно редкое состояние, обусловленное аномальным отхождением верхней брыжеечной артерии от брюшного отдела аорты из-за исчезновения жировой ткани, которая обеспечивает стабильность угла между двумя крупными артериальными сосудами, и, соответственно, сдавливанием двенадцатиперстной кишки с последующим нарушением пассажа. Развитие синдрома Уилки, учитывая данные литературы и собственный опыт, всегда вторично. Особенностью нашего клинического случая синдрома Уилки у девочки-подростка является длительная курация ребенка по поводу ошибочно диагностированной болезни Крона толстой кишки, с последующими обнаружением ангиодисплазии и неоднократными оперативными вмешательствами, приведшими к потере веса и, как следствие, развитию СВБА.

Ключевые слова: синдром Уилки; синдром верхне-брыжеечной артерии; ангиоматоз кишечника; болезнь Крона.

WILKIE SYNDROME AS A COMPLICATION OF MISDIAGNOSED CROHN'S DISEASE

© Maisa A. Amanova², Victoria V. Kholostova^{1,2}, Alexander Yu. Razumovsky^{1,2},
Alexey N. Smirnov^{1,2}, Anatoly I. Khavkin^{3,4}, Zorikto B. Mitupov^{1,2},
Artur G. Mannanov², Maria S. Kuznetsova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovityanova str. , 1, Moscow, Russian Federation, 117997

² Filatov Children City Clinical Hospital. Sadovaya-Kudrinskaya str., 15, Moscow, Russian Federation, 123001

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region. Bolshaya Serpukhovskaya str., 62, Moscow, Russian Federation, 115093

⁴ Belgorod National Research University. Pobeda str. , 85, Belgorod region, Belgorod, Russian Federation, 308015

Contact information:

Anatoly I. Khavkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics

with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Institute of Medicine, Belgorod National Research University.
E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280 SPIN: 6070-9473

For citation: Amanova MA, Kholostova VV, Razumovsky AYU, Smirnov AN, Khavkin AI, Mitupov ZB, Mannanov AG, Kuznetsova MS. Wilkie syndrome as a complication of misdiagnosed Crohn's disease. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):148-155. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.74.66.001>

Received: 01.12.2023

Revised: 26.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. Wilkie's syndrome or superior mesenteric artery (SMA) syndrome is a relatively rare condition due to abnormal branching of the SMA from the abdominal aorta due to the disappearance of adipose tissue that provides stability of the angle between the two major arterial vessels and, consequently, compression of the duodenum with subsequent impaired passage. The development of Wilkie's syndrome, given the data of the literature and our own experience, is always secondary. The peculiarity of our clinical case of Wilkie's syndrome in an adolescent girl is the child's prolonged treatment for misdiagnosed Crohn's disease of the colon, followed by the discovery of angiodysplasia and repeated surgical interventions, resulting in weight loss and, consequently, the development of syndrome or SMA.

Key words: *Wilkie's syndrome, superior mesenteric artery syndrome, intestinal angiomatosis, Crohn's disease.*

ВВЕДЕНИЕ

Сдавление нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки (ДПК) между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией (ВБА) как причина кишечной непроходимости впервые было описано Карлом фон Рокитанским в 1861 году на примере посмертного случая. Позднее синдром был подробно изучен и описан Уилки в 1927 году [1].

Синдром имеет много названий, наиболее известными из которых являются: синдром Уилки, синдром верхней брыжеечной артерии (СВБА), гипсовый синдром и аортomesenterальная компрессия ДПК. Заболевание встречается крайне редко: в мировой литературе описано всего 500 случаев, а его распространенность оценивается в 0,013%–0,3% по данным рентгенологических исследований верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Он чаще встречается среди женского пола в соотношении 2:1 по отношению к мужчинам, преимущественно между вторым и четвертым десятилетиями жизни [3, 4].

Синдром Уилки обусловлен сдавлением третьей части двенадцатиперстной кишки между аортой и отходящей от нее под острым углом верхней брыжеечной артерией, что, в свою очередь, приводит к возникновению дуоденальной непроходимости. В норме угол между ВБА и аортой составляет от 25 до 60°, но при этом синдроме он сужен (от 6 до 25°). Острый аортomesenterальный угол формируется вследствие врожденных аномалий (высокое прикрепление связки Трейтца, низкое отхождение ВБА от аорты), значительной потери веса, поясничного гиперлордоза, восстановительной проктоколектонии с подвздошно-анальным анастомозом и других состояний. То есть этот синдром может быть вызван различными причинами, начиная от врожденных анатомических аномалий и заканчивая гиперкатаболическим состоянием или недостаточным питанием. В результате происходит потеря перива-

скулярной и забрюшинной жировой подушки, что приводит к сужению аортomesenterального угла и последующему сдавлению двенадцатиперстной кишки [3]. Тем не менее 40,4% случаев являются идиопатическими [5].

Сдавление ДПК может быть частичным или полным, острым или хроническим, что приводит к появлению совершенно неспецифичных симптомов, наиболее выраженными из которых являются следующие: постпрандиальная боль в животе (59%), тошнота (40%), рвота с резкой потерей массы тела и нарушением электролитного баланса (50%), раннее насыщение (32%) и анорексия (18%). Симптомы усугубляются в положении лежа после еды и облегчаются, если принять положение на левом боку, лежа на спине или колено-грудную позицию. Кроме того, симптомы могут маскироваться под более распространенными заболеваниями, такими как язвенная болезнь, желчная колика, панкреатит и мезентериальная ишемия. При физическом осмотре обращает на себя внимание астенический тип телосложения у данной группы пациентов.

Диагноз «синдром Уилки» требует высокой степени клинической настороженности, подтвержденной рентгенографическими исследованиями, демонстрирующими компрессию третьей части двенадцатиперстной кишки. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости с контрастированием, являясь «золотым стандартом» диагностики СВБА, позволяет выявить не только острый угол отхождения ВБА от аорты и расстояние между сдавливающими сосудами, но и расширение желудка и двенадцатиперстной кишки.

Вопросы способа лечения синдрома Уилки до настоящего времени остаются дискуссионными в мировой литературе. Заболевание в ряде случаев поддается успешному консервативному лечению в виде адекватного энтерального/парентерального питания и правильного положения пациента после

приема пищи. К хирургическому вмешательству прибегают при неэффективности консервативных мер или у пациентов с длительной историей прогрессирующей потери массы тела либо выраженной дилатацией двенадцатиперстной кишки со стазом и осложнениями [6].

Мы представляем клиническое наблюдение пациента, у которого возникновение СВБА было обусловлено потерей массы тела, развившейся как осложнение хирургических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, что потребовало проведения оперативного вмешательства в виде обходной дуоденоеюностомии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка, 16 лет, поступила в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова с жалобами на боли в животе после еды, вздутие живота, тошноту, отрыжку, эпизоды рвоты, отсутствие прибавки в весе.

Из анамнеза известно, что заболела остро в одиннадцатилетнем возрасте, когда на фоне кишечной инфекции появились боли в животе, слабость, диарея, кровь в каловых массах. После проведенного лечения сохранялись кровь и слизь из прямой кишки. Ввиду имеющихся жалоб девочка неоднократно обследовалась и проходила лечение в педиатрических отделениях гастроэнтерологического профиля с диагнозом «болезнь Крона», где длительно проводилась противовоспалительная терапия пентасой с кратковременным эффектом; массивная гормональная и цитостатическая терапия имела отрицательный эффект. Выделение крови и слизи в стуле сохранялись. При очередном обострении (кровотечение), спустя два года от начала заболевания, была обнаружена обширная язва прямой кишки, что потребовало проведения лапароскопической операции Соаве–Джорджсона, в ходе которой была резецирована прямая кишка с язвенным дефектом. В послеоперационном периоде отмечалась несостоятельность анастомоза, возник ретроректальный абсцесс, купированный путем дренирования и антибиотикотерапией. Спустя три месяца ребенку была проведена ангиография (рис. 1), на которой заподозрен ангиоматоз дистального отдела толстой кишки, в связи с чем вновь проведена резекция толстой кишки с низведением кишки и илеостомия. Течение послеоперационного периода осложнилось несостоятельностью колоанального анастомоза, рецидивом кишечного кровотечения. Ребенок в экстренном порядке госпитализирован в Стамбульскую клинику, где выявлен ректо-вагинальный свищ, кишечное кровотечение. Проведено повторное низведение толстой кишки по Соаве и разобщение свища. Однако вновь последовало осложнение в виде спаечной кишечной непроходимости, разрешенной опера-



Рис. 1. Ангиография, на которой видны очаги гиперваскуляризации в дистальных отделах толстой кишки, быстрый сброс на вены (до контрастирования V. portae)

Fig. 1. Angiography showing foci of hypervascularisation in the distal colon, rapid discharge on the veins (before contrasting V. portae)

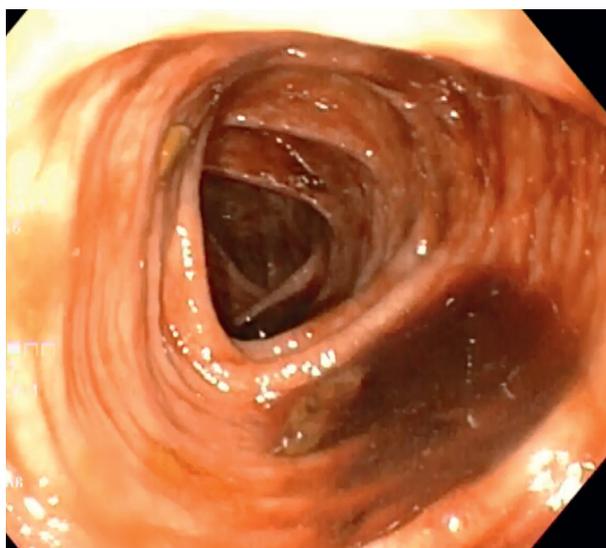


Рис. 2. Колоноскопия. В просвете толстой кишки определяется геморрагическое содержимое

Fig. 2. Colonoscopy. Haemorrhagic content is detected in the lumen of the large intestine

тивным путем. Спустя две недели после операции вновь появилась алая кровь из прямой кишки. Неоднократно проводились колоноскопии и биопсии прямой кишки (рис. 2). Данных за болезнь Крона и

другие воспалительные заболевания кишечника не выявлено, полученная морфологическая картина больше соответствовала ангиодисплазии толстой кишки.

В течение последующих двух месяцев девочка находилась на лечении в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова с диагнозом: ангиодисплазия толстой кишки; множественные язвы слизистой толстой кишки; хроническое кишечное кровотечение; постгеморрагическая анемия I–II степени; носитель илеостомы; фолликулярная киста правого яичника. Оперирована: срединная лапаротомия, разделение спаек, резекция кисты правого яичника, колэктомия. Илеоректальный анастомоз, илеостомия. Послеоперационный период протекал тяжело. Через год ребенку выполнено закрытие илеостомы. Осложнений не было. Заживление раны полное. Пассаж по кишечнику восстановился на первые сутки. Спустя два месяца девочка вновь госпитализирована в экстренном порядке с диагнозом «хронический язвенный проктит, ректовагинальный свищ, кишечное кровотечение». В ходе проведения ректороманоскопии и вагиноскопии выявлен точечный свищ во влагалище, сообщающийся с прямой кишкой в зоне кишечного анастомоза, в связи с чем выполнена релапаротомия, адгезиолизис, формирование концевой илеостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений, пассаж по кишечнику восстановился на первые послеоперационные (п/о) сутки.

При поступлении состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Девочка астенического телосложения, кожные покровы бледного цвета, сухие в области конечностей, ногти слоистые, язык обложен белым налетом, зубы желтого цвета с налетом. По стуе — жидкое тонкокишечное отделяемое. Масса тела — 36 кг, рост — 163 см. У ребенка тяжелая недостаточность питания: ИМТ — 13,5, среднее отклонение от ИМТ –3,69. Физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет низкой массы тела, дефицит которой соответствует III степени недостаточности питания.

Обследована: при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) выявлено расширение ДПК до 29 мм. Угол отхождения ВБА от аорты составил 10° , а диаметр кишки в области аортомезентериального пинцета 2,5 мм. Имелись эхо-признаки спаечной болезни, незначительного асцита и реактивных изменений поджелудочной железы. При эзофагогастроскопии обнаружен гастродуоденит, недостаточность кардии.

По результатам рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью имелись следующие изменения (рис. 3): гастроэзофагеальный рефлюкс II степени; желудок в форме «крючка», вытянут, нижняя часть мешковидно расширена, рас-



Рис. 3. Нижняя горизонтальная ветвь ДПК расширена, положительный симптом «двойного пузыря», желудок имеет форму песочных часов

Fig. 3. The duodenum is dilated, positive “double bubble” symptom, the stomach has an hourglass shape

положена ниже гребешковой линии, перистальтика глубокая, спастическая, в ходе которой он принимает форму песочных часов; расширение нижней горизонтальной ветви ДПК до 40 мм, наличие антиперистальтических волн в ней, постоянный дуоденогастральный рефлюкс.

После проведенного обследования консилиумом врачей принято решение о коррекции белково-энергетической недостаточности и водно-электролитных изменений. Был начат курс парентерального питания под контролем основных показателей гомеостаза. Однако на фоне проводимой инфузионной терапии отмечались аллергические реакции в виде сыпи, затрудненного дыхания, тахикардия. Сохранялась рвота при энтеральной нагрузке. Весовая кривая была без динамики. Учитывая вышеперечисленное, было принято решение о выполнении хирургического вмешательства по жизненным показаниям.

Проведена операция — релапаротомия; адгезиолизис, дуоденоюноанастомоз по Ру, энтеростомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. По тяжести состояния ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в течение 6 дней, где проводилось частичное парентеральное питание — только белок. На введение жировых эмульсий у ребенка отмечалась сыпь, зуд кожи. Проводилась также ин-

фузионная, антибактериальная, обезболивающая и симптоматическая терапии. Отмечалось повышение уровня амилазы крови до 174, что потребовало проведения протеолитической терапии с положительным эффектом. Со вторых п/о суток начато энтеральное кормление через энтеростому лечебной смесью. В этот же день восстановлен пассаж по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). На четвертые п/о сутки консервативная терапия и кормление через энтеростому были продолжены, параллельно начато кормление через рот. При попытке увеличения скорости энтерального питания через энтеростому отмечалось увеличение потерь через илеостому, в связи с чем кормление в энтеростому было прекращено. Ребенок начал питаться перорально с постепенным увеличением разового объема до 80–100 мл. Пищу усваивала, тошноты, рвоты не было. Выписана на восьмые п/о сутки.

Через 3 месяца с момента операции у ребенка сохранялись жалобы рефлюксного характера (тошнота, изжога). При проведении рентгенографии ЖКТ с контрастированием сохранялся желудочно-пищеводный рефлюкс (ЖПР), который достигал III степени, при этом пассаж был удовлетворитель-

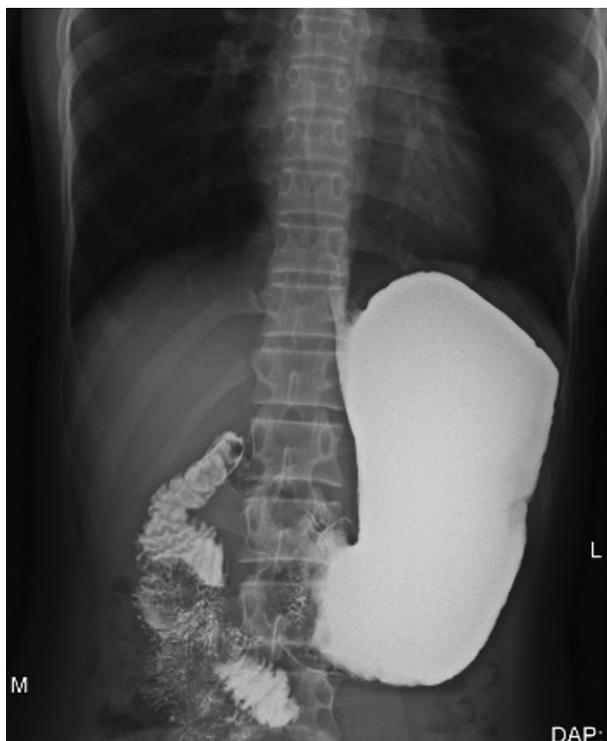


Рис. 4. ДПК не расширена, эвакуация контрастного вещества из ДПК в нижележащие отделы удовлетворительная, желудок имеет обычную форму и размеры

Fig. 4. The duodenum is not dilated, evacuation of contrast agent from the duodenum to the underlying sections is satisfactory, the stomach has a normal shape and size

ный, а при эндоскопическом исследовании были явления катарального эзофagита в нижней трети пищевода. Ребенку выполнена фундопликация по Ниссену.

Через 1,5 года у ребенка какие-либо жалобы отсутствовали. По данным проверенной рентгеноскопии ЖКТ с контрастированием пассаж бария из желудка и ДПК был удовлетворительным, желудочно-пищеводный рефлюкс отсутствовал, желудок имел обычную форму и размеры (рис. 4).

За 1,5 года девочка прибавила в весе 7 кг, масса тела составила 43 кг. ИМТ — 16,2, z-score –2,14, что соответствует недостаточности питания II степени.

Кроме того, у пациентки значительно улучшился аппетит, состояние кожных покровов, восстановился нормальный режим менструального цикла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Уилки характеризуется сужением аортomezентериального угла (от 6 до 25°), а расстояние между сдавливающими сосудами составляет менее 10 мм (может сокращаться до 2 мм), тогда как в норме оно от 10 до 28 мм [7, 8]. В физиологическом состоянии и при прямом положении угол ВБА составляет от 38 до 65° и поддерживается наличием периваскулярной жировой ткани [8].

Этиологические факторы могут быть как врожденными, так и приобретенными. К врожденным причинам относятся аномально короткая или высокая связка Трейтца, смещающая двенадцатиперстную кишку в краниальное положение (способствует приближению третьей части ДПК к вершине аортomezентериального угла и ее сдавлению); низкое отхождение ВБА от аорты или наличие эмбриональных спаек [9]. Приобретенные факторы могут быть полиэтиологичными. В качестве потенциальных причин называют катаболические состояния, такие как опухоли или ожоги, а также заболевания, вызывающие резкую потерю массы тела, например, нервная анорексия или синдром мальабсорбции. Подразумевались также тяжелые травмы или повреждения, связанные с длительным постельным режимом, такие как черепно-мозговая травма или повреждения спинного мозга. Наконец, в генезе этого синдрома могут лежать послеоперационные состояния, такие как операции на позвоночнике (гипсовый синдром), эзофагэктомии или операции по удалению аневризмы брюшной аорты [9].

Независимо от сопутствующих факторов происходит истощение жировой подушки в области аортomezентериального пинцета, что приводит к вышеуказанным анатомическим изменениям.

В нашем случае пациентка имела длительный анамнез без выявления конкретного пускового механизма. У нее не было психических расстройств, ведущих к потере массы тела, но в прошлом были

серьезные операции или состояния, которые привели не только к тяжелой недостаточности питания, но и соблюдению длительного постельного режима.

Пациенты с СВБА могут поступать в остром периоде, с хронической симптоматикой или обострением хронического заболевания [10]. Острая форма обычно встречается реже и характеризуется признаками и симптомами кишечной непроходимости, которая быстро купируется путем проведения консервативной терапии. Как правило, у этих пациентов отмечается резкая потеря массы тела (в течение 1–2 месяцев), ввиду этого отмечается положительный ответ от проводимой терапии. Хронические случаи могут проявляться прогрессирующими, неспецифическими симптомами, которые могут длиться годами. Чаще всего упоминаются длительные абдоминальные боли, тошнота, рвота желчью или пищевым содержимым, неясное недомогание после еды, быстрое насыщение, регургитация, непереносимость пищи и отсутствие прибавки или потеря массы тела [9]. Постоянная рвота также может привести к обезвоживанию, тяжелой гиповолемии, олигурии, электролитному дисбалансу, такому как гипокалиемия и метаболический алкалоз, и, в конечном счете, к развитию синдрома Маллори–Вейсса [9]. Симптомы могут усугубляться при приеме пищи и в положении лежа, а облегчаться в коленно-локтевом положении или на левом боку [1].

Эти симптомы могут также имитировать другие заболевания, такие как панкреатит, пептические язвы, опухоли забрюшинного пространства или двенадцатиперстной кишки, расстройства питания или заболевания, характеризующиеся медленной перистальтикой, такие как дерматомиозит или системная красная волчанка [5, 9]. При физикальном обследовании признаки обычно неясны: живот мягкий, доступен глубокой пальпации, определяется вздутие живота и высокие кишечные шумы [8], чего не было у нашей пациентки.

Из-за низкой специфичности признаков и симптомов клиническая диагностика требует высокой степени настороженности, особенно у пациентов с постпрандиальной болью, рвотой и значительной потерей массы тела [11]. Таким образом, диагноз ставится не только на основании клинических, но и рентгенологических данных.

Диагностическое исследование любой кишечной непроходимости стандартно начинается с обзорной рентгенографии брюшной полости с контрастированием. При рентгеноскопии ЖКТ с барием выявляются такие патогномичные признаки СВБА, как расширение нижней горизонтальной ветви ДПК; может определяться четкая линия, обозначающая облитерацию просвета ДПК верхней брыжеечной артерией; маятникообразное дви-

жение контраста проксимальнее места обструкции; задержка эвакуации из желудка и ДПК через 4–6 часов с момента дачи контрастного вещества и облегчением обструкции при укладывании пациента в коленно-грудное положение, на левом боку или при выполнении маневра Хейса [1, 8–10]. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) верхних отделов ЖКТ обычно проводится для исключения внутренней механической кишечной непроходимости. Единственным симптомом СВБА при эндоскопии верхних отделов ЖКТ является внешнее регулярное и иногда пульсирующее сжатие стенки ДПК в области средней и нижней трети. ФЭГДС не обладает высокой диагностической точностью, специфичностью и чувствительностью и, как правило, позволяет выявить вторичные воспалительные изменения, что дает комплексное представление о заболевании, а также на основе выявленных эндоскопических изменений позволяет разработать комплекс мероприятий для предоперационной подготовки и послеоперационного периода. Однако МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием является «золотым стандартом» диагностики [8], позволяющим определить аортомезентериальный угол и расстояние между сдавливающими сосудами, степень растяжения двенадцатиперстной кишки и точное место обструкции, оценить количество забрюшинного жира и исключить другие частые причины кишечной непроходимости (опухоли, кольцевидная поджелудочная железа, аневризмы и т.д.) [1, 4].

Цель лечения — прервать патологический каскад, состоящий из потери массы тела, забрюшинного жира, сужения аортомезентериального угла, наружного сдавливания двенадцатиперстной кишки. Большинство авторов считают, что пациентам с коротким периодом заболевания, умеренными симптомами и неполной дуоденальной непроходимостью должно быть предложено консервативное медикаментозное лечение [1]. Такие меры включают установку назогастрального зонда для декомпрессии желудка, коррекцию электролитных нарушений, а также организацию питания в виде высококалорийной пероральной диеты, если она переносится, при необходимости — проведения парентерального питания. Диета может быть дополнена постуральными маневрами и средствами, улучшающими моторику кишечника [10].

Хирургическое вмешательство показано при безуспешности консервативного лечения, длительном течении заболевания с прогрессирующей потерей массы тела и рецидивирующих симптомах со стороны верхних отделов ЖКТ (не реже одного раза в неделю на протяжении более шести месяцев). Наличие таких вторичных осложнений, как пептические язвы и панкреатит вследствие билиар-

ного рефлюкса на фоне дуоденальной гипертензии, также является причиной для выбора хирургического подхода [1, 8–9]. До настоящего времени не установлен срок, в течение которого можно было бы определить неэффективность медикаментозного лечения [10]. Тем не менее в некоторых работах сообщается о частоте неудач в 50–70 % [1]. Авторы пришли к выводу, что тяжесть имеющейся симптоматики, наличие вторичных осложнений не поддаются своевременной коррекции консервативным способом, что значительно ухудшает качество жизни пациента. В таких ситуациях хирургическое лечение является наиболее подходящим. Варианты оперативного вмешательства включают операцию Стронга, гастроеюностомию и обходную дуоденоюностомию [5]. Несмотря на то что эта процедура является более простой и менее инвазивной по сравнению с альтернативными вариантами (не требуется наложение анастомозов), она имеет высокий процент неудач — 25% [10].

Гастроеюностомия позволяет выполнить декомпрессию желудка, но не устраняет непроходимость двенадцатиперстной кишки (ДПК) [4]. Этот способ оперативного вмешательства при хронической дуоденальной непроходимости (ХДН) является нефизиологичным и несет большой процент неудач и осложнений: язвенное поражение желудка в результате билиарного рефлюкса и рецидива симптомов из-за отсутствия декомпрессии ДПК, развитие синдрома слепой петли и т.д. [1, 10]. Применяется крайне редко, и, как правило, у пациентов, ранее неоднократно оперированных по поводу ХДН, когда традиционные способы оперативного лечения не увенчались успехом.

Обходную дуоденоюностомию впервые применил Старлей в 1910 году, и за прошедшие годы она стала наиболее частым методом лечения с частотой успеха 90% [1, 12, 13]. Ранее сообщалось об использовании открытых и лапароскопических подходов, причем последние имеют такие преимущества, как более короткий срок госпитализации, обладают меньшей травматизацией и хорошим косметическим эффектом [5]. Первая лапароскопическая дуоденоюностомия была описана в 1998 году Герсином и Хенифордом, которые доказали, что это безопасная и воспроизводимая техника [9]. Как отметили Есафи и соавт. в своем анализе серии случаев, лапароскопическая дуоденоюностомия является эффективным малоинвазивным методом лечения с приемлемой частотой послеоперационных осложнений и благоприятными долгосрочными результатами [6]. Именно поэтому она считается методом выбора. В данном случае операция прошла без осложнений и принесла немедленное симптоматическое облегчение и значительно улучшила качество жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Уилки представляет собой сложную диагностическую задачу ввиду своей редкости и неспецифичности симптомов. Высокий индекс настороженности в случаях резкой потери массы тела и симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта имеет первостепенное значение. Расширенная компьютерная томография с внутривенным контрастированием является «золотым стандартом» диагностики СВБА и должна быть проведена у всех пациентов имеющих рентгенологические признаки нарушения проходимости ДПК на уровне ее нижней горизонтальной ветви. Раннее выявление позволяет не только избежать осложнений, связанных с синдромом, но и улучшить прогноз, повышая вероятность эффективности консервативных мер. Хирургическое вмешательство следует рассматривать в более тяжелых, хронических случаях или при безуспешности медикаментозного лечения. Лапароскопическая дуоденоюностомия зарекомендовала себя как метод выбора, гарантирующий наилучшие результаты при хорошем профиле безопасности. При наличии у данной группы пациентов тяжелого желудочно-пищеводного рефлюкса (III степени) и эзофагита, не поддающихся консервативной терапии, обходная дуоденоюностомия обязательно должна дополняться гастропунопликацией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lorentziadis M.L. Wilke's syndrome. A rare cause of duodenal obstruction. *Ann Gastroenterol.* 2011; 24(1): 59–61. PMID: 24714262; PMCID: PMC3959462.
2. Jain N., Chopde A., Soni B. et al. SMA syndrome: management perspective with laparoscopic duodenojejunostomy and long-term results. *Surg Endosc.* 2021; 35(5): 2029–38. DOI: 10.1007/s00464-020-07598-1. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32342220.
3. Chang J., Boules M., Rodriguez J. et al. Laparoscopic duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome: intermediate follow-up results and a review of the literature. *Surg Endosc.* 2017; 31: 1180–5.
4. Silva E., Ribeiro C., Guerreiro S., Domínguez A. Síndrome de Wilkie — a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Cirurgia.* 2016; 37: 25–8. <https://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/420>.
5. Molina Proaño G.A., Cobo Andrade M.M., Guadalupe Rodríguez R.A. et al. Wilkie's syndrome, a missed opportunity. *J Surg Case Rep.* 2018; 2018(9): rjy246. DOI: 10.1093/jscr/rjy246. PMID: 30254733; PMCID: PMC6149230.
6. Escaño E.A., Valero A.P., de la Iglesia M.T. et al. Superior mesenteric artery syndrome (Wilkie syndrome): Analysis of a series of 7 cases. *Cir Esp (Engl Ed).* 2020; 98(1): 48–50. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ciresp.2019.02.011. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30987762.
7. Claro M., Sousa D., Abreu da Silva A. et al. Wilkie's Syndrome: An Unexpected Finding. *Cureus.* 2021; 13(12): e20413. DOI: 10.7759/cureus.20413. eCollection 2021 Dec. PMID: 35047254.
8. Bin Waqar S.H., Khan A.A., Mohiuddin O. et al. Perplexing case of Wilkie's syndrome: a rare presentation in a young patient. *Cureus.* 2019; 11. DOI: 10.7759/cureus.5085.
9. Marinheiro A. *Medicina da Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa. Síndrome de Wilkie: Caso clínico.* 2015.
10. Farina R., Foti P.V., Cocuzza G. et al. Wilkie's syndrome. *J Ultrasound.* 2017; 20(4): 339–42. DOI: 10.1007/s40477-017-0257-2. PMID: 29204239; PMCID: PMC5698186.
11. Ali T., Tomka J., Bakirli I., Bakirov I. Surgical Treatment of Wilkie's Syndrome by Vascular Transposition. *Cureus.* 2022; 14(4): e24251. DOI: 10.7759/cureus.24251. PMID: 35475250; PMCID: PMC9018456.
12. Güngörer V., Öztürk M., Arslan Ş. A rare cause of recurrent abdominal pain; the coexistence of Wilkie's syndrome and nutcracker syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2023; 121(1): e202102373. English, Spanish. DOI: 10.5546/aap.2021-02373.eng. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36287212.
13. Cienfuegos J.A., Vivas Pérez I., Rotellar F. Co-occurrence of compression syndromes: celiac axis stenosis, superior mesenteric artery and nutcracker syndrome. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112(11): 885. DOI: 10.17235/reed.2020.6945/2020. PMID: 32755144.

УДК 614.23+929+378.25
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.36.43.016

ДОКТОРУ МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРУ КОНСТАНТИНУ АЛЬБЕРТОВИЧУ ШАПОВАЛОВУ — 70 ЛЕТ

© А.А. Тентюкова

Для цитирования: Тентюкова А.А. Доктору медицинских наук, профессору Константину Альбертовичу Шаповалову — 70 лет // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 156–158. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.43.016>

Поступила: 14.12.2023

Одобрена: 19.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR KONSTANTIN ALBERTOVICH SHAPOVALOV IS 70 YEARS OLD

© A.A. Tentyukova

For citation: Tentyukova A. Doctor of Medical Sciences, Professor Konstantin Albertovich Shapovalov is 70 years old. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):156-158. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.43.016>

Received: 14.12.2023

Revised: 19.12.2023

Accepted: 25.01.2024

14 марта 2024 года врачу-исследователю, доктору медицинских наук, профессору Константину Альбертовичу Шаповалову исполняется 70 лет.

Константин Альбертович закончил лечебный факультет Архангельского государственного медицинского института (АГМИ) и клиническую ординатуру на кафедре общей хирургии АГМИ. Учебу совмещал с ведением амбулаторного приема детского хирурга. В дальнейшем работал хирургом, бортхирургом в Архангельской клинической областной больнице. Одновременно работал в Архангельском государственном педагогическом институте на кафедре «Основы медицинских знаний и охраны здоровья детей» преподавателем хирургических болезней.

Обучаясь в АГМИ, Константин Альбертович со второго курса активно занимался в научных кружках кафедр топографической анатомии и оперативной хирургии, общественных наук, военной морской подготовки и госпитальной хирургии. На студенческие научные конференции подготовил 10 докладов (5 в соавторстве). Продолжил научные исследования в клинической ординатуре. Соискателем выполнил и защитил диссертации на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

После переезда в г. Сыктывкар Константин Альбертович занимался преподавательской и научно-исследовательской работой, не порывая связь с практической медициной. Работал в Коми государственном педагогическом институте старшим преподавателем, доцентом, заведующим кафедрой

«Основы медицинских знаний и охраны здоровья детей». Одновременно работал детским хирургом в Сыктывкарской детской поликлинике № 3.

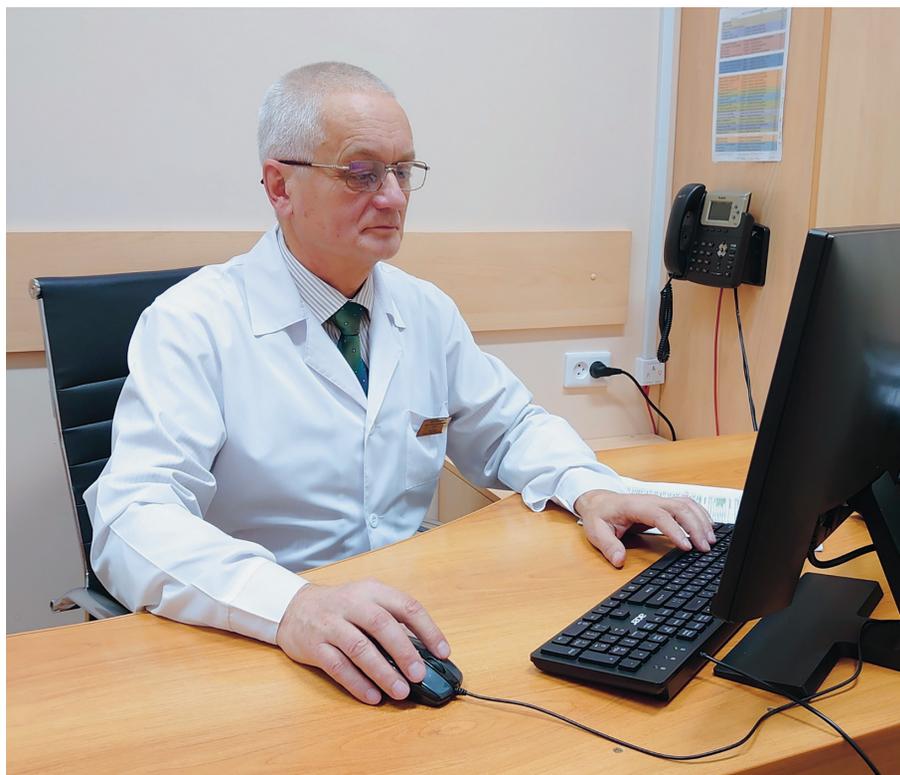
Решением Министерства общего и профессионального образования РФ от 28.01.1997 г. № 40-д Константину Альбертовичу Шаповалову присвоено ученое звание доцента по кафедре «Основы медицинских знаний и охраны здоровья детей».

Решением Министерства образования РФ от 16.02.2000 г. № 52-п — ученое звание профессора по кафедре «Основы медицинских знаний и охраны здоровья детей».

Константин Альбертович Шаповалов — автор 520 научных и учебно-методических публикаций суммарным объемом личного участия 422,96 условных авторских листа, из них 355 научных (257,20) и 165 учебно-методических (165,76) работ, в том числе 10 монографий и 12 учебных пособий. За последние 3 года опубликовано 77 работ суммарным объемом личного участия 38,71 условных авторских листа.

Доктор медицинских наук, профессор Константин Альбертович Шаповалов является научным руководителем проекта «Актуальные вопросы амбулаторной, поликлинической и консультативной педиатрической медицинской помощи в Республике Коми». Состояние здоровья прикрепленного контингента Сыктывкарской детской поликлиники № 3 изучается на основании анализа и обобщения информации по контингентам:

- дети-инвалиды — выявление показаний инвалидности у детей и подростков; причины



первичного выхода на инвалидность; сроки переосвидетельствования при первичном выходе на инвалидность; заболевания, обусловившие возникновение инвалидности; главные нарушения в состоянии здоровья; ведущие ограничения жизнедеятельности; структура реабилитационных мероприятий; заболеваемость; лечебно-оздоровительная работа; санаторно-курортное лечение; результаты переосвидетельствования; индивидуальная программа реабилитации инвалидов; прохождение и анализ качества государственной услуги медико-социальной экспертизы;

- дети с заболеваниями «14 нозологий» и орфанными заболеваниями, включенными в региональный сегмент федерального регистра;

и разделам:

- «бережливая поликлиника»;
- стандарт рабочего места участкового педиатра;
- организация медицинского сопровождения выполнения нормативов Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса «Готов к труду и обороне»;
- педиатрия катастроф;
- кадровая работа;
- внутренний контроль качества медицинской помощи.

Научная работа в практическом лечебно-профилактическом учреждении по оказанию первичной медико-санитарной помощи является обязатель-

ной составной частью аттестационной работы врача на соискание присуждения квалификационной категории. Ее анализ расширяет кругозор практического врача, показывает место и роль отделений в результатах лечения пациентов.

Научными платформами для обсуждения тезисов полученных результатов раздела Проекта стали: 8th Europaediatrics Congress jointly held with The 13th National Congress of Romanian Pediatrics Society, 7–10 June 2017, Palace of Parliament, Bucharest, Romania; XXI конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 15–17 февраля 2019 г., Москва, РФ; 9th Europaediatrics Congress, 13–15 June, Dublin, Ireland; XXII конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 21–23 февраля 2020 г., Москва, РФ; IV Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», 28 октября 2020 г., Санкт-Петербург, РФ; XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 5–7 марта 2021 г., Москва, РФ; IX международный конгресс «ОРГЗДРАВ-2021. Эффективное управление в здравоохранении», 25–27 мая 2021 г., Москва, РФ; V Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», 26–28 мая 2021 г., Санкт-Петербург, РФ; XIX съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 5–7 марта 2022 г., Москва, РФ; VI Национальный

конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», 1–2 июня 2022 г., Санкт-Петербург, РФ; XI Международный конгресс «ОРГЗДРАВ-2023. Эффективное управление в здравоохранении», 7–9 июня 2023 г., Москва, РФ; VII Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», 15–16 июня 2023 г., Санкт-Петербург, РФ.

Результаты исследований Проекта опубликованы на страницах российских научно-практических журналов: «Якутский медицинский журнал»; «Медицина: теория и практика», «Российский педиатрический журнал», «Педиатрический вестник Южного Урала», Children's Medicine of the North-West, Forcipe, «ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обуче-

ние. Вестник ВШОУЗ», а также зарубежных научно-практических журналов: «Педиатрия. Восточная Европа»; Archives of Disease in Childhood; Journal of Advanced Pediatrics and Child Health; Open Journal of Pediatrics and Child Health; Journal of Pediatrics and Neonatal Medicine.

От всей души поздравляем Константина Альбертовича с 70-летием!

Желаем дальнейшей плодотворной научной работы на благо здоровья детей. Всегда оставайтесь ярким лучом знаний, прогресса и процветания. Пусть каждый новый день дарит Вам много положительных эмоций, вдохновение для новых стремлений и достижений. Желаем любви родных, поддержки коллег, уважения окружающих и удачи в судьбе.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.03.2021 г.

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Children's medicine of the North-West (Детская медицина Северо-Запада)» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), Пи № ФС77-805334 от 1 марта 2021 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, пред-

ставляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес lt2007@inbox.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно скачать на сайте <https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

Для публикации в Журнале необходимо предоставить рукопись и направление на публикацию от учреждения с разрешением на публикацию в открытой печати.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Children's medicine of the North-West» и

размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала приветствует полностью двуязычные статьи.

Статья должна иметь **(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ)**:

1. **Заглавие** (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.

2. **Сведения об авторах** (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID, SPIN-код. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. **Резюме** (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Children's medicine of the North-West» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заго-

ловков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

6. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53.

Список формируется в порядке упоминания источников (если источник упоминается несколько раз, то используется номер ссылки первого упоминания). В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б.С., Тёмкин Я.С., Лихачёв А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–111.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирыщенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального ни-

стагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V.E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. In.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat' (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyyu algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in

intrauterine fetal death]. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S.M. Vremya reaktsii slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

СТРУКТУРА ОСНОВНОГО ТЕКСТА СТАТЬИ

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. **Все надписи на рисунках и в таблицах приводятся на русском и английском языках.**

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения ре-

дакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

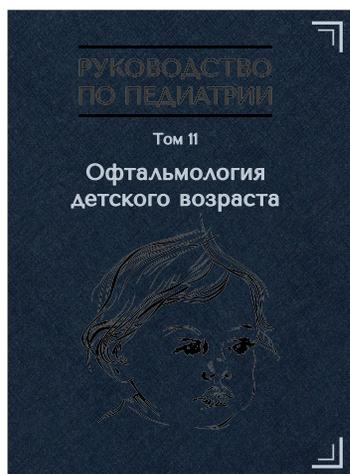
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru.

Сайт журнала: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

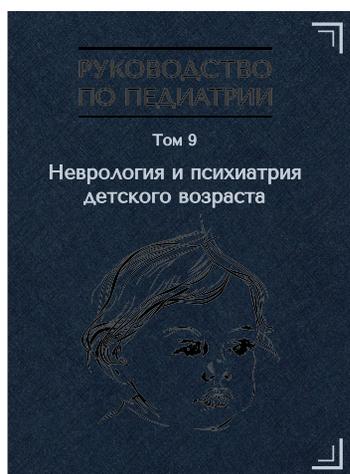
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройств. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>
