ISSN 2221-2582

2022
Т. 10 № 3

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:

- Биопсихосоциальная модель функциональных и гастроинтестинальных расстройств у детей
- Пробиотики: классификация, основные характеристики, требования к пробиотическим штаммам и сфера их применения
- Особенности акселерации физического развития детей: современное состояние проблемы
- Фенотип бронхиальной астмы у детей с ожирением
- Кишечный микробиом как регулятор развития и функционирования нервной системы
- Адаптационные функциональные резервы учащихся младших классов в Республике Тыва
- Динамические особенности структуры желез желудка на фоне антихеликобактерной терапии у детей
- Образование родителей по вопросам организации питания школьников при дистанционном обучении
- Клинический случай COVID-19 пневмонии у больного в дебюте заболевания острым лимфобластным лейкозом
- Клинический случай панкреатита у ребенка раннего возраста

Children's medicine of the North-West

2022, Volume 10, N 3 Scientific and practical journal

Редакционная коллегия

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ **Н.П. Шабалов**

Д.м.н., профессор **В.П. Новикова**

Арсентьев В.Г., д. м. н., проф.

Баиндурашвили А.Г., д. м. н., проф.

Баранов В.С., д. м. н., проф., член-кор. РАМН

Бойцова Е.В., д. м. н., проф.

Гончар Н.В., д. м. н., проф.

Гречаный С.В., д. м. н., проф.

Грицинская В.Л., д. м. н., проф.

Гурова М.М., д. м. н., проф.

Колбин А.С., д. м. н.

Косенкова Т.В., д. м. н., проф.

Кручина Т.К., д. м. н., проф.

Лобзин Ю.В., д. м. н., проф., академик РАМН

Малявская С.И., д. м. н., проф.

Немилова Т.К., д. м. н., проф.

Петренко Ю.В., к. м. н.

Рошаль Л.М., д. м. н., проф.

Скрипченко Н.В., д. м. н., проф.

Хавкин А.И., д. м. н., проф.

Editorial Board

Head Editor

Ivanov Dmitry Olegovich, Prof., MD, PhD

Deputy chief editors

Shabalov N. P., MD, PhD, Prof.

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

Arsent'ev V.G., MD, PhD

Baindurashvili A.G., MD, PhD, Prof.

Baranov V.S., MD, PhD, Prof., RAMS cor. member

Boytsova E.V., MD, PhD, Prof.

Gonchar N.V., MD, PhD, Prof.

Grechaniy S.V., MD, PhD, Prof.

Gritsinskaya V.L., MD, PhD, Prof.

Gurova M.M., MD, PhD, Prof.

Kolbin A.S., MD, PhD.

Kosenkova T.V., MD, PhD, Prof.

Kruchina T.K., MD, PhD, Prof.

Lobzin Yu. V., MD, PhD, Prof., RAMS academican

Malyavskaya S. I., MD, PhD, Prof.

Nemilova T.K., MD, PhD, Prof.

Petrenko Yu.V., MD,

Roshal' L.M., MD, PhD, Prof.

Skripchenko N.V., MD, PhD, Prof.

Khavkin A.I., MD, PhD, Prof.

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

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.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55. E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 11,5.
Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 78. Дата выхода 29.07.2022.

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.

ISSN 2221-2582

Редакционный совет

Антонова Л.К. (Тверь)

Бавыкина И.А. (Воронеж)

Балыкова Л.А. (Саранск)

Белоусова Т.В. (Новосибирск)

Болотова Н.В. (Саратов)

Бородулина Т.В. (Екатеринбург)

Галактионова М.Ю. (Красноярск)

Гнусаев С.Ф. (Тверь)

Гумеров А.А. (Уфа)

Звягин А.А.(Воронеж)

Зрячкин Н.И. (Саратов)

Каган А.В. (Санкт-Петербург)

Каганова Т.И. (Самара)

Камалова А.А. (Казань)

Карцева Т.В. (Новосибирск)

Кильдиярова Р.Р. (Москва)

Легонькова Т.И. (Смоленск)

Лобанов Ю.Ф. (Барнаул)

Макарова В.И. (Архангельск)

Малышкина А.И. (Иваново)

Малявская С.И. (Архангельск)

Мельникова И.Ю. (Санкт-Петербург)

Миронов П.И. (Уфа)

Мозжухина Л.И. (Ярославль)

Мурашко М.А. (Москва)

Налетов А.В. (Донецк)

Нижевич А.А. (Уфа)

Овсянников Д.Ю. (Москва)

Павловская Е.В. (Москва)

Панченко А.С. (Чита)

Печкуров Д.В. (Самара)

Строкова Т.В. (Москва)

Йерней Долиншек (Словения)

Editorial Board

Antonova L.K. (Tver)

Bavykina I.A. (Voronezh)

Balykova L.A. (Saransk)

Belousova T.V. (Novosibirsk)

Bolotova N.V. (Saratov)

Borodulina T.V. (Yekaterinburg)

Galaktionova M.Yu. (Krasnoyarsk)

Gnusaev S.F. (Tver)

Gumerov A.A. (Ufa)

Zvyagin A.A. (Voronezh)

Zryachkin N.I. (Saratov)

Kagan A.V. (St. Petersburg)

Kaganova T.I. (Samara)

Kamalova A.A. (Kazan)

Kartseva T.V. (Novosibirsk)

Kildiyarova R.R. (Moscow)

Legonkova T.I. (Smolensk)

Lobanov Yu.F. (Barnaul)

Makarova V.I. (Arkhangelsk)

Malyshkina A.I. (Ivanovo)

Malyavskaya S.I. (Arkhangelsk)

Melnikova I.Yu. (Saint-Petersburg)

Mironov P.I. (Ufa)

Mozzhukhina L.I. (Yaroslavl)

Murashko M.A. (Moscow)

Naletov A.V. (Donetsk)

Nizhevich A.A. (Ufa)

Ovsyannikov D.Yu. (Moscow)

Pavlovskaya E.V. (Moscow)

Panchenko A.S. (Chita)

Pechkurov D.V. (Samara)

Strokova T.V. (Moscow)

Yyerney Dolinshek (Sloveniya)

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

5 Биопсихосоциальная модель функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей
М.М. Гурова

12 Пробиотики: классификация, основные характеристики, требования к пробиотическим штаммам и сфера их применения
В.Л. Грицинская

Обзоры

21 Особенности акселерации физического развития детей: современное состояние проблемы
М.Ю. Денисов, С.О. Даниленко

30 Фенотип бронхиальной астмы у детей с ожирением
Е.Э. Журавская, А.М. Москалюк, Н.В. Гончар, Ф.П. Романюк

42 Кишечный микробиом как регулятор развития и функционирования нервной системы
О.А. Маталыгина

Оригинальные статьи

52 Адаптационные функциональные резервы учащихся младших классов в Республике Тыва
Н.О. Санчат

56 Динамические особенности структуры желез желудка на фоне антихеликобактерной терапии у детей
Е.М. Спивак, А.И. Хавкин

Обмен опытом

61 Образование родителей по вопросам организации питания школьников при дистанционном обучении
М.В. Гмошинская, А.И. Сафронова, И.В. Алешина, М.А. Тоболева

Заметки из практики

67 Клинический случай COVID-19 пневмонии у больного в дебюте заболевания острым лимфобластным лейкозом
О.Л. Афончикова, В.Н. Белозерцева, А.З. Печиборщ, Л.М. Починяева, О.В. Суковатова, М.И. Шишкина

78 Клинический случай панкреатита у ребенка раннего возраста
Р.Р. Кильдиярова

CONTENT

Lectures

5 Biopsychosocial model of functional gastrointestinal disorders in children
M.M. Gurova

12 Probiotics: classification, main characteristics, requirements for probiotic stains and their scope
V.L. Gritsinskaya

Reviews

21 Features of acceleration of physical development of children: the current state of the problem
M.Yu. Denisov, S.O. Danilenko

30 Phenotype of bronchial asthma in children with obesity
E.E. Zhuravskaya, A.M. Moskaluk, N.V. Gonchar, F.P. Romanyk

42 Intestinal microbiome as a regulator of development and functioning nervous system
O.A. Matalygina

Original papers

52 Adaptive functional reserves of younger students in the Republic of Tyva
N.O. Sanchat

56 Dynamic features of the structure of the glands of the gastric on the background of anti-helicobater therapy
E.M. Spivak, A.I. Khavkin

Experience exchange

61 Education of parents on catering for schoolchildren in distance learning
M.V. Gmoshinskaya, A.I. Safronova, I.V. Aleshina, M.A. Toboleva

Practical notes

67 A clinical case of COVID-19 pneumonia in a patient with initial state of acute lymphoblastic leukemia
O.L. Afonchicova, V.N. Belozertseva, A.Z. Pechiborshch, L.M. Pochinyaeva, O.V. Sucovatova, M.I. Shishkina

78 A clinical example of pancreatitis in a young child
R.R. Kildiyarova

Персоналии

86 Памяти профессора Олега Амаяковича Мутафьяна
И.Ю. Мельникова

Информация

88 Правила для авторов

Personalities

86 In memory of professor Oleg Amayakovich Mutafyan
I.Yu. Melnikova

Information

88 Rules for autors

УДК 616.33-002.44+616.342.002-053.2+613.6.02+616-07-08+632.95.026.4+159.9.016

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ

© Маргарита Михайловна Гурова[1, 2, 3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[2] Клинико-диагностический центр для детей. 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, к. 2
[3] Белгородский государственный исследовательский университет. 308015, Белгород, Белгородская обл., ул. Победы, 85

Контактная информация:
Маргарита Михайловна Гурова — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней СПбГПМУ; заведующая отделением абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой. E-mail: itely@mail.ru ORCID 0000-0002-2666-4759

Поступила: 01.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. Создание биопсихосоциальной модели или парадигмы стало значительным шагом в понимании генеза не только функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, но и других хронических заболеваний, поскольку она преодолевала ограниченность биомедицинской модели. Идея создания биопсихосоциальной модели принадлежит ученому, врачу-терапевту и психоаналитику G. Engel. Применение модели способствовало выделению факторов риска развития заболеваний, пониманию мультифакториальности и коморбидности как неотъемлемой части патоморфоза и определяло стратегии диагностики и лечения пациентов. В лекции описано значение биопсихосоциальной модели как для медицины в целом, так и для детской гастроэнтерологии. Показано, что биопсихосоциальная модель дает возможность гармонично рассматривать сложные процессы формирования заболевания, формулировать оптимальные исследовательские и терапевтические стратегии, предлагать научные принципы профилактики. В дальнейшем эта модель может быть органично дополнена появляющимися новыми данными генетики, геномики и другими «омиксными» технологиями в медицине.

Ключевые слова: *биопсихосоциальная модель; функциональные гастроэнтерологические расстройства.*

BIOPSYCHOSOCIAL MODEL OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN CHILDREN

© Margarita M. Gurova[1, 2, 3]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] Clinical diagnostic center for children. 192289, Saint-Petersburg, st. Oleko Dundycha, 36, building 2
[3] Belgorod State Research University. 308015, Belgorod, Belgorod region, st. Victory, 85

Contact information:
Margarita M. Gurova — MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostics. E-mail: itely@mail.ru ORCID 0000-0002-2666-4759

Received: 01.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. The creation of a biopsychosocial model or paradigm was a significant step in understanding the genesis of not only functional disorders of the gastrointestinal tract, but also other chronic diseases, since it overcame the limitations of the biomedical model. The idea of creating a biopsychosocial model belongs to the scientist, therapist and psychoanalyst G. Engel. The application of the model contributed to the identification of risk factors for the development of diseases, the understanding of multifactoriality and comorbidity as an integral part of pathomorphosis, and determined strategies for diagnosing and treating patients. The lecture describes the importance of the biopsychosocial model both for medicine in general and for pediatric gastroenterology. It is shown that the biopsychosocial model makes it possible to harmoniously consider the complex processes of disease formation, formulate optimal research and therapeutic strategies, and propose scientific principles of prevention. In the future, this model can be organically supplemented by emerging new data from genetics, genomics, and other "omics" technologies in medicine.

Key words: *biopsychosocial model; functional gastroenterological disorders.*

> Биопсихосоциальная концепция оформилась в период, когда в различных областях науки стали возникать и прогрессировать междисциплинарные, системные подходы.
>
> *Холмогорова А.Б.*

Создание биопсихосоциальной модели или парадигмы стало значительным шагом в понимании генеза не только функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ), но и других хронических заболеваний, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания и т.д.

Исторической основой ее создания было преодоление кризиса, вызванного ограниченностью биологической или биомедицинской модели, неспособной объяснить с позиций приоритета биологических факторов над психосоциальными причины возникновения целого ряда заболеваний, включая ФЗ ЖКТ. Ограниченностью биомедицинской модели было представление причинно-следственных связей возникновения болезни только на основании биологической природы человека, без учета того, что «…человек есть ***особое*** живое существо, отличающееся от других организмов по ряду существенных характеристик», что существуют «…другие особенности, присущие только человеку, принципиально выделяющие его из природного мира, их обозначают обычно понятием "социальное"» [1]. Это привело к игнорированию личностных особенностей, эмоционального состояния и потребностей пациента.

Закономерно, что к идее создания биопсихосоциальной модели пришел ученый, врач-терапевт и психоаналитик G. Engel, который, опираясь в начале своей карьеры на естественнонаучные взгляды, значительно расширил их, практикуя в клинике («Маунт Синай», г. Нью-Йорк, США), придерживающейся психосоматических подходов к ведению пациентов [2].

G. Engel предложил целостную (системную) теорию, основываясь, что болезнь — продукт не только биологических, но и психологических и социальных подсистем (доменов), взаимодействующих на разных уровнях; и именно комбинация этих взаимодействующих подсистем определяет возможность развития болезни [3]. Предложенная модель существенно дополняла биомедицинскую модель благодаря сочетанию с социальным и психологическим доменами, обозначив новый медицинский подход к определению, диагностике и лечению заболеваний, который не может быть обеспечен в рамках биомедицинской модели [4, 5].

При создании биопсихосоциальной модели (БПСМ) G. Engel опирался на исследования в области психосоматических расстройств, касающиеся конверсии и защитных механизмов их развития, и собственные клинические наблюдения, поддерживающие значение психоэмоциональных нарушений, тревожных расстройств в генезе хронических заболеваний [3, 4]. Наряду с детализацией БСПМ, G. Engel изучал проблему коммуникаций (взаимоотношений пациента с врачом) в медицинской сфере [3], поскольку, по мнению G. Engel, «медицинская практика представляет собой особую форму общественной активности, где и врач, и пациент выполняют предписанные им социумом роли. Достижение целей взаимодействия возможно благодаря эффективной коммуникации, которая определяется действующими психосоциальными факторами» [2].

Применение БПСМ способствовало выделению факторов риска развития заболеваний (табл. 1), пониманию мультифакториальности и коморбидности как неотъемлемой части патоморфоза и определяла стратегии диагностики и лечения пациентов.

Таблица 1. Комплекс факторов, влияющих на развитие заболевания в рамках биопсихосоциальной модели [4]

Биологические факторы	Психологические факторы	Социальные факторы
• Генетические. • Анатомические. • Физиологические. • Биохимические	• Мышление. • Эмоции. • Поведение	• Социально-экономические факторы. • Социальное микроокружение. • Культурные факторы

В целом значение БПСМ для медицины заключается в следующем:

1) определение системного подхода к болезни с обязательной оценкой психосоциального контекста для выявления всех факторов риска развития патологического процесса;
2) отношение к медицине как к социальной практике, на которую распространяются социально-психологические закономерности, что в свою очередь определяет особенности взаимоотношения врач-пациент как важный элемент успешного лечения.

Сам автор считал, что БПСМ будет полезна: 1) для планирования исследований с целью выявления факторов, влияющих на развитие отдельных заболеваний; 2) для обучения врачей и студентов-медиков интегрированному подходу, определению спектра биомедицинских и психосоциальных факторов, объясняющих возникновение и особенности проявления болезни и 3) как план профилактической работы в области здравоохранения [3, 5].

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

БПСМ была принята в качестве модели, объясняющей причины возникновения ФЗ ЖКТ и определяющей подходы к ведению этой группы пациентов, исходя из понимания, что ни один из факторов не может рассматриваться как «настоящая» или «единственная» причина болезни [4, 6]. Роль биопсихосоциальной модели (основные домены и факторы, характерные для каждого домена) в понимании функциональных заболеваний ЖКТ представлена на рис. 1 [4].

События раннего детства, генетические особенности, социокультурные влияния и факторы окружающей среды отражаются на психосоциальном развитии человека с точки зрения воздействия на формирование личностных качеств, восприимчивости к жизненным стрессам, психологического состояния, а также способности формировать когнитивные навыки и копинг-стратегии (стратегии по преодолению стресса) [6–8].

Эти же факторы определяют «восприимчивость» организма к функциональным нарушениям, воздействуя на функциональное состояние ЖКТ через изменение нормальной моторики (появление патологических паттернов) или чувствительности, развитие иммунной дисфункции или воспаления в слизистой оболочке ЖКТ, а также нарушений со стороны кишечного микробиома. Интегрирующую роль во всех этих процессах играет центральная нервная система с последующей реализацией ответа по существующим осям взаимодействия нервной системы [4, 7, 9].

В результате ФЗ ЖКТ рассматриваются как продукт взаимодействия психосоциальных факторов и измененной физиологии гастроинтестинального тракта через ось мозг–кишка.

СОБЫТИЯ В РАННЕЙ ЖИЗНИ И РАЗВИТИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Индивидуальные генетические факторы при взаимодействии с окружающей средой в дальнейшем влияют на восприимчивость к болезням, их фенотипическое выражение, а также на поведение пациента и его отношение к болезни (включая обращение за медицинской помощью) [10].

Исследования семей и близнецовый метод показали наличие генетической предрасположенности к синдрому раздраженного кишечника и другим ФЗ ЖКТ (выявлены полиморфизмы генов и гены-кандидаты), которые могут влиять на функциональную активность ЖКТ, включая моторную функцию, проницаемость мембран и висцеральную чувствительность внутренних органов [11]. Кроме того, психофизиологические факторы, такие как стресс, влияют на эпигенетическую экспрессию генов, приводя к висцеральной гиперчувствительности, нарушению барьерной функции и других

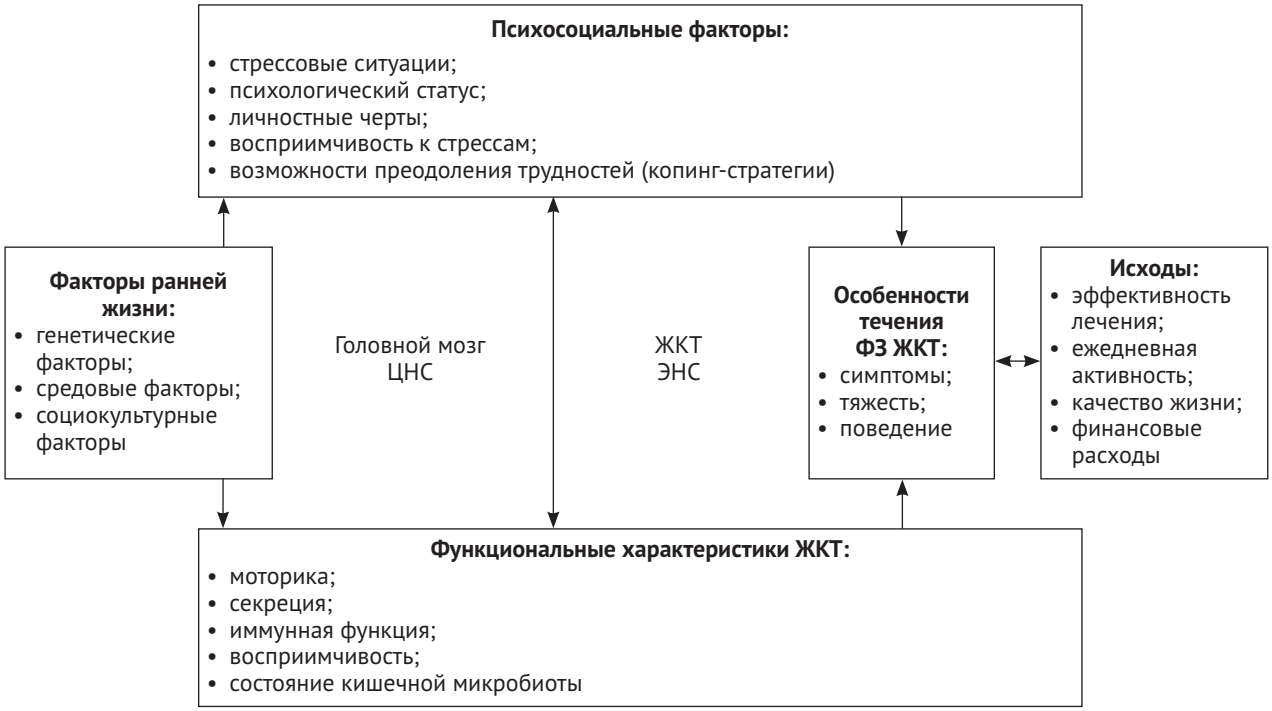


Рис. 1. Биопсихосоциальная модель развития функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ). ЦНС — центральная нервная система; ЭНС — энтеральная нервная система

функций гастроинтестинального тракта [12, 13]. Социокультурные факторы и семейные взаимодействия влияют на время появления симптомов ФЗ ЖКТ и обращение за медицинской помощью. Отношение семьи к жалобам пациента может повлиять в дальнейшем на обращаемость к врачу и эффективность лечебных воздействий [14].

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

Значение психосоциальных факторов в развитии ФЗ ЖКТ определяется влиянием на физиологическое функционирование ЖКТ через ось мозг–кишка, модуляцией болевых ощущений и влиянием на динамику симптомов, определяя ответ на проводимую терапию и клинический результат при всех функциональных заболеваниях у детей [15–22]. При оценке психосоциальных факторов необходимо учитывать следующее [4, 6]:

1) Психологический стресс или эмоциональная реакция на стресс усугубляет желудочно-кишечные симптомы и может способствовать развитию ФЗ ЖКТ.
2) Психосоциальные факторы изменяют восприятие болезни и поведение, связанное с болезнью, определяя, в том числе, частоту обращения за медицинской помощью. У пациентов с ФЗ ЖКТ чаще выявляются выраженные психологические нарушения, чем у здоровых субъектов и пациентов с другими диагностированными заболеваниями. Психосоциальная травма в анамнезе может снизить болевой порог, способствуя увеличению частоты жалоб, определяя худший эффект от проводимой терапии.
3) Выраженность воздействия психосоциальных факторов может быть уменьшена при применении адаптивных копинг-стратегий (навыков совладания) и социальной поддержке. Таким образом, из этого следует, что психосоциальная реакция семьи, общества и культуры также может оказывать паллиативное влияние на опыт болезни.
4) ФЗ ЖКТ могут приводить к неблагоприятным психосоциальным последствиям, как и любое хроническое заболевание. Это сказывается на общем самочувствии, особенностях повседневного поведения, возможности выполнять обычные действия, общем эмоциональном фоне. Подобные изменения приводят к нарушению качества жизни, что может быть выявлено с помощью соответствующих опросников для изучения качества жизни, связанного со здоровьем.
5) Психосоциальные эффекты болезни (эмоциональный дистресс и неадаптивные копинг-стратегии) могут способствовать персистенции и утяжелению симптомов. В этом случае у пациента возникает патологический порочный круг: отсутствие эффекта от лечения → избирательное внимание к симптомам → «висцеральная» тревога со снижением порога болевой чувствительности, усиление жалоб → частые обращения к врачу → отсутствие эффекта от лечения. В этих случаях необходимо вмешательство психолога/психиатра, поведенческие техники для прерывания патологического круга и улучшения психологического состояния.
6) Психосоциальные факторы у пациентов с ФЗ ЖКТ определяют чрезмерную приверженность к лечению (применению лекарственных препаратов, посещению медицинских учреждений), следствием которого являются повышенные затраты здравоохранения на лечение пациентов с ФЗ ЖКТ. Все эти факторы могут быть потенциально изменены благодаря хорошим коммуникативным навыкам врача: способностью выслушивать и активно воспринимать проблему [23].
7) Эффективные отношения между врачом и пациентом могут улучшить удовлетворенность пациента лечением, повысить приверженность к лечению, уменьшить выраженность симптомов и других негативных последствий для здоровья [23].

К наиболее значимым психосоциальным факторам относятся стрессовые ситуации, с которыми связано чувство беспомощности и безнадежности; особенности психологического статуса, характерные личностные качества, восприимчивость к стрессам и сниженные возможности преодоления сложившихся трудностей, влияющие на особенности функционирования оси ЦНС–ЭНС [24].

На формирование модели развития функциональных нарушений накладывают отпечаток национальные и социокультурные особенности. Важным фактором, влияющим на восприятие заболевания, является его ценностная подоплека — насколько заболевание вписывается в ценностные системы общества в целом и медицинского сообщества в частности [4].

БПСМ расширяет представления о ФЗ ЖКТ как о комплексном динамическом феномене «с учетом социальных, психологических и поведенческих измерений» [3], что определяет возможность утяжеления симптомов ФЗ ЖКТ со временем, возникновения феномена перекреста ФЗ и отсутствия эффекта на проводимую терапию, если хотя бы частично игнорируются психосоциальные факторы. Кроме того, БПСМ стала объединяющей структурой для создания методологии междисциплинарных исследований и включения биопсихосоциальной оценки факторов, влияющих на развитие ФЗ ЖКТ, что позволяет использовать «интегративный подход» к ведению пациентов с ФЗ ЖКТ.

Опираясь на БПСМ, в изучение ФЗ ЖКТ были внедрены [4, 6]:

1) новые опросники для более широкой оценки психосоциальных показателей, таких как качество жизни, связанное со здоровьем, и копинг-стратегий;
2) подходы, базирующиеся на объединении физиологических аспектов с восприятием и поведением пациента;
3) физиологические и психосоциальные оценки состояния пациентов в протоколы лечения;
4) внедрение оценки промежуточных результатов эффективности лечения (например, частота использования медицинских услуг, ежедневная активность, тяжесть симптомов, общее благополучие), а не только наличие смертельных исходов и развитие осложнений заболевания;
5) использование многомерных статистических методов для одновременной оценки влияния взаимодействующих биопсихосоциальных переменных.

Таким образом, можно заключить, что биопсихосоциальная модель дает возможность гармонично рассматривать сложные процессы формирования заболевания (этиология и патогенез), формулировать оптимальные исследовательские и терапевтические стратегии, предлагать научные принципы профилактики. В дальнейшем БПСМ может быть органично дополнена появляющимися новыми данными генетики, геномики и другими «омиксными» технологиями в медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казаков Е.Ф. Двойственность человека. Вестник КемГУ. 2008; 3: 87–93.
2. Фролова Ю.Г. Биопсихосоциальная модель как концептуальная основа психологии здоровья. Философия и социальные науки: научный журнал. 2008; 4: 60–5.
3. Engel G.L. The clinical application of the Biopsychosocial model. Am J Psychiatry. 1980; 137: 535–44.
4. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology. 2016; 150: 1262–79.
5. Adler R.H. Engel's biopsychosocial model is still relevant today. Journal of Psychosomatic Research. 2009; 67(6): 607–11. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.08.008.
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1257–61.
7. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д. и др. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2020; 2: 3–15.
8. Drossman D.A., Creed F.H., Fava G.A. Psychosocial aspects of the functional gastroentestinal disiders. Gastroenterol Int. 1995; 8: 47–90.
9. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; S1: 1–64.
10. Pourcain B., Haworth C., Davis O. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence. Hum. Genet. 2014; 134(6): 539–51.
11. Stasi C., Rosselli M., Bellini M. et al. Altered neuroendocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. J Gastroenterol. 2012; 47: 1177–85 [PMID: 22766747 DOI: 10.1007/s00535-012-0627-7]
12. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1: 133–46 [PMID: 28404070 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1]
13. Stankiewicz A.M., Swiergiel A.H., Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. Brain Res. Bull. 2013; 98: 76–92. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2013.07.003.
14. Howell S., Talley N.J., Quine S., Poulton R. The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1572–8 [PMID: 15307879 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40188.x]
15. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Функциональная абдоминальная боль у детей. Вопросы детской диетологии. 2021;19 (2): 62–75. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-62-75.
16. Новикова В.П., Хавкин А.И. Функциональный метеоризм у детей. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(6): 44–54. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-44-54.
17. 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.
18. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. и др. Диагностика и лечение функциональных запоров у детей (фрагмент проекта клинических рекомендаций по диагностике и лечению функциональных заболеваний органов пищеварения у детей российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов). Фарматека. 2020; 27 (6): 60–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.2.60-68.
19. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. Функциональная тошнота и рвота у детей. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(4): 36–44.
20. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функцио-

нальными запорами. Пособие для врачей. Издание второе, переработанное и дополненное. М.; 2021.
21. Гурова М.М. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. Медицинский совет. 2019; 17: 147–55.
22. Гурова М.М., Лысых О.В., Наконова Е.В. Психоневрологические аспекты дискинезии ЖКТ у детей дошкольного возраста. В книге: Материалы IX съезда педиатров России. 2001: 173.
23. Chelimsky G., Boyle J.T., Tusing L., Chelimsky T.C. Autonomic abnormalities in children with functional abdominal pain: coincidence or etiology? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33: 47–53 [PMID: 11479407].
24. Кибитов А.О. Биопсихосоциальная модель этиопатогенеза психических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы. Томск. 2016: 59–61.

REFERENCES

1. Kazakov E.F. Dvojstvennost' cheloveka. [The duality of man]. Vestnik KemGU. 2008; 3: 87–93. (in Russian)
2. Frolova Yu.G. Biopsihosocial'naya model' kak konceptual'naya osnova psihologii zdorov'ya. [Biopsychosocial model as a conceptual basis for health psychology]. Filosofiya i social'nye nauki: nauchnyj zhurnal. 2008; 4: 60–5. (in Russian)
3. Engel G.L. The clinical application of the Biopsychosocial model. Am J Psychiatry 1980; 137: 535–44.
4. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology. 2016; 150: 1262–79.
5. Adler R.H. Engel's biopsychosocial model is still relevant today. Journal of Psychosomatic Research. 2009; 67(6): 607–11. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.08.008.
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1257–61.
7. Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kas'yanov E.D. i dr. Biopsihosocial'naya model' v psihiatrii kak optimal'naya paradigma dlya sovremennyh biomedicinskih issledovanij. [Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for modern biomedical research]. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii. 2020; 2: 3–15. (in Russian)
8. Drossman D.A., Creed F.H., Fava G.A. Psychosocial aspects of the functional gastroentestinal disiders. Gastroenterol Int. 1995; 8: 47–90.
9. Bel'mer S.V., Volynec G.V., Gorelov A.V. i dr. Funkcional'nye rasstrojstva organov pishchevareniya u detej. Rekomendacii obshchestva detskih gastroenterologov, gepatologov i nutriciologov. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; S1: 1–64. (in Russian)
10. Pourcain B., Haworth C., Davis O. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence. Hum. Genet. 2014; 134(6): 539–51.
11. Stasi C., Rosselli M., Bellini M. et al. Altered neuroendocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. J Gastroenterol. 2012; 47: 1177–85 [PMID: 22766747 DOI: 10.1007/s00535-012-0627-7]
12. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1: 133–46 [PMID: 28404070 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1].
13. Stankiewicz A.M., Swiergiel A.H., Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. Brain Res. Bull. 2013; 98: 76–92. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2013.07.003.
14. Howell S., Talley N.J., Quine S., Poulton R. The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1572–8 [PMID: 15307879 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40188.x].
15. Havkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Funkcional'naya abdominal'naya bol' u detej. [Functional abdominal pain in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2021; 19(2): 62–75. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-62-75. (in Russian)
16. Novikova V.P., Havkin A.I. Funkcional'nyj meteorizm u detej. [Functional flatulence in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2021; 19(6): 44–54. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-44-54. (in Russian)
17. Shapovalova N.S., Novikova V.P. Os' kishechnik-mozg i ee rol' v razvitii funkcional'nyh gastrointestinal'nyh rasstrojstv [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)
18. Havkin A.I., Fajzullina R.A., Bel'mer S.V. i dr. Diagnostika i lechenie funkcional'nyh zaporov u detej (fragment proekta klinicheskih rekomendacij po diagnostike i lecheniyu funkcional'nyh zabolevanij organov pishchevareniya u detej rossijskogo obshchestva detskih gastroenterologov, gepatologov i nutriciologov). [Diagnosis and treatment of functional constipation in children (a fragment of the draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of functional diseases of the digestive system in children of the Russian Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists)]. Farmateka. 2020; 27(6): 60–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.2.60-68. (in Russian)
19. Novikova V.P., Gurova M.M., Havkin A.I. Funkcional'naya toshnota i rvota u detej. [Functional nausea and vomiting in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2020; 18 (4): 36–44. (in Russian)

20. Havkin A.I., Fajzullina R.A., Bel'mer S.V. i dr. Diagnostika i taktika vedeniya detej s funkcional'nymi zaporami. [Diagnosis and management of children with functional constipation]. Posobie dlya vrachej. Izdanie vtoroe, pererabotannoe i dopolnennoe. Moskva; 2021. (in Russian)
21. Gurova M.M. Mladencheskaya kolika s pozicij dokazatel'noj mediciny: rasprostranennost', principy differencial'noj diagnostiki, algoritm vybora dietoterapii. [Infant colic from the standpoint of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis, algorithm for choosing diet therapy]. Medicinskij sovet. 2019; 17: 147–55. (in Russian)
22. Gurova M.M., Lysyh O.V., Nakonova E.V. Psihonevrologicheskie aspekty diskinezii zhkt u detej doshkol'nogo vozrasta. [Psychoneurological aspects of gastrointestinal dyskinesia in preschool children]. V knige: Materialy IX s»ezda pediatrov Rossii. 2001:173. (in Russian)
23. Chelimsky G., Boyle J.T., Tusing L., Chelimsky T.C. Autonomic abnormalities in children with functional abdominal pain: coincidence or etiology? [Autonomic abnormalities in children with functional abdominal pain: coincidence or etiology?] J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33: 47–53 [PMID: 11479407].
24. Kibitov A.O. Biopsihosocial'naya model' etiopatogeneza psihicheskih zabolevanij: kriticheskaya rol' geneticheskih faktorov. [Biopsychosocial model of the etiopathogenesis of mental illness: the critical role of genetic factors]. Bio-markery v psihiatrii: poisk i perspektivy. Tomsk. 2016: 59–61 (in Russian)

 ISSN 2221-2582

УДК 579.8+579.676+57.063.8+616.34-008.87-07+616-022.7+615.37

ПРОБИОТИКИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ТРЕБОВАНИЯ К ПРОБИОТИЧЕСКИМ ШТАММАМ И СФЕРА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

© Вера Людвиговна Грицинская[1, 2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[2] Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А

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

Поступила: 15.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. В лекции приведена терминология субстанций, обладающих влиянием на микробиом человека. Представлены существующие в настоящее время классификации пробиотиков. Изложены требования, которым, согласно рекомендациям ВОЗ (WHO) и Международной научной ассоциации по вопросам пробиотиков и пребиотиков (ISAPP), должны соответствовать микроорганизмы для включения в группу пробиотических препаратов. Дана основная характеристика микроорганизмов, отнесенных к пробиотикам, эффекты их влияния на макроорганизм и показания к их применению.

***Ключевые слова*:** *пробиотики; симбиотики; микробиота; микробиом; полезные бактерии.*

PROBIOTICS: CLASSIFICATION, MAIN CHARACTERISTICS, REQUIREMENTS FOR PROBIOTIC STAINS AND THEIR SCOPE

© Vera L. Gritsinskaya[1, 2]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] Saint-Petersburg Medical and Social Institute. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky pr., 72, lit. A

Contact information:
Vera L. Gritsinskaya — PhD, Leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics, research center. E-mail: tryfive@mail.ru ORCID 0000-0002-8290-8674; SPIN 7966-9470

Received: 15.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. The lecture presents the terminology of substances found in the human microbiome. Representations of detention are now arresting probiotics. The requirements are set out according to the recommendations of the WHO (WHO) and the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), must comply with microorganisms for inclusion in the group of probiotic preparations. High macrocharacteristics related to probiotics, their studies on the effects of the body and applications to their use are given.

Key words: *probiotics; symbiotics; microbiota; microbiome; beneficial bacteria.*

ВВЕДЕНИЕ

Идея применения микроорганизмов с положительным действием на организм человека для профилактики и лечения заболеваний возникла давно. Но длительное время, с тех пор как Р. Кохом была установлена роль патогенных бактерий в качестве причины инфекционных заболеваний, взаимодействие макроорганизма и микробов оценивалось как антогонистическое. Однако накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что колонизация микрофлорой биотопов организма хозяина представляет собой сложную экосистему метаболического гомеостаза и иммунной толерантности человека. В последние годы значительно возрос интерес к проблеме поддержания и восстановления микроэкологического статуса человека. Для этих целей широко используются пробиотики.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Термин «пробиотик» (в дословном переводе — «для жизни») был предложен R.B. Parker в 1974 году для обозначения организмов и субстанций, обе-

спечивающих микробиологическое равновесие кишечной микрофлоры. В 2002 году ВОЗ (WHO) дала свое определение пробиотикам как живым микроорганизмам, которые при введении в адекватных количествах приносят хозяину пользу. Международная научная ассоциация по вопросам пробиотиков и пребиотиков (ISAPP) в 2013 году пересмотрела данное определение; пробиотиками принято называть живые микроорганизмы, использование которых в необходимом количестве оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм человека. Благотворное влияние пробиотиков на макроорганизм человека достигается путем формирования полноценного барьера слизистой оболочки кишечника, препятствующего прикреплению к ней патогенных микроорганизмов, модуляции защитных механизмов организма и улучшения баланса кишечной микрофлоры. Механизм этого эффекта заключается в прямом антагонизме бактерий и увеличении эффективности иммунного ответа [1, 2]. Одновременно в литературе встречается термин «эубиотик». Ранее считалось, что к эубиотикам относятся только те штаммы и разновидности бактерий, которые обитают в толстой кишке человека, составляя нормальную микрофлору. Понятие же пробиотиков несколько шире, поскольку к ним относятся все микроорганизмы, способные положительно воздействовать на функционирование кишечника и общее состояние человека. В современных условиях оба понятия равнозначны и употребляются в качестве синонима [3].

Выделяют следующие категории пробиотиков. Монопробиотики — субстанции, содержащие представителей только одного вида бактерий. Ассоциированные пробиотики (симбиотики) — субстанции, представляющие собой ассоциацию штаммов нескольких видов микроорганизмов (от 2 до 30). Гетеропробиотики назначаются вне зависимости от видовой принадлежности хозяина, от которого первоначально были выделены штаммы пробиотических бактерий. Гомопробиотики назначаются только представителям того вида животных или человеку, из биоматериала которых были выделены соответствующие штаммы. Аутопробиотики — штаммы нормальной микрофлоры, изолированные (выделенные) от конкретного индивидуума и предназначенные для коррекции его микроэкологии [3].

В зависимости от вида микробов, содержащихся в том или ином пробиотике, определяются его терапевтическая активность и сфера применения. В настоящее время к пробиотикам относятся следующие микроорганизмы:

- лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. jonsonii*, *L. gassed*);
- бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescents*);
- непатогенные разновидности *Escherichia coli*;
- непатогенные разновидности *Bacillus* (*B. subtilis*);
- непатогенные разновидности *Enterococcus* (*Enterococci faecium*, *E. salivarius*);
- молочнокислый стрептококк (*Str. thermophylus*);
- дрожжевые грибки *Saccharomyces boulardii*.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько классификаций пробиотиков. Предложено разделение пробиотиков на лекарственные препараты, биологически активные добавки и продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические бактерии. Традиционными кисломолочными напитками с пробиотиками считаются кефир, ряженка, сыры, йогурт, мацони, рикотта и другие молочнокислые продукты. В настоящее время имеются молочные продукты, специально обогащенные разными видами пробиотиков, например, «Активия», «Актимель», «Бифидокефир», «Биобаланс», «Имунеле», мороженое с бифидо- и лактобактериями и др. [4].

Имеется также классификация пробиотических препаратов, которая выделяет:

- монокомпонентные препараты, в состав которых входит один конкретный штамм микроорганизма — представителя облигатной микрофлоры кишечника (бифидобактерии, лактобактерии, кишечные палочки, пропионовокислые бактерии и др.) (Ацилакт, Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин, Мутафлор, Наринэ);
- поликомпонентные (симбиотики), в состав которых входит несколько (обычно 2–3) штаммов облигатной микрофлоры, усиливающих действие друг друга (Бифилонг, Бифинорм, Линекс, Полибактерин);
- мультипробиотики состоят из 7 и более симбиотических штаммов бактерий (Симбитер-2, Пробиз Фемина, Бак-Сет® Форте);
- комбинированные препараты (синбиотики), в состав которых входит несколько штаммов облигатной микрофлоры, находящихся в симбионтных отношениях, а также дополнительные вещества, оказывающие иммуномодулирующее действие (пребиотики — витамины, лизоцим, комплексный иммуноглобулин поливалентный) (Бифиформ, Полибактерин, Максилак®, Альгилак, Биофлор, Наринэ форте, Нормобакт, Эубикор);
- рекомбинантные препараты, созданные на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов (Субалин);
- самоэлиминирующиеся антагонисты (спорообразующие) — препараты конкурентного дей-

ствия, не относящиеся к облигатным представителям нормальной микрофлоры кишечника рода *Bacillus* (*S. subtilis*, *B. licheniformis*) (Энтерол, Бактисубтил, Биоспорин, Споробактерин);
- сорбированные препараты — иммобилизованные на сорбенте живые бактерии (Пробифор, Бифидумбактерин форте, Флорин форте, Бификол, Экофлор);
- метаболические препараты — продукты жизнедеятельности пробиотических штаммов (Хилак форте) [3, 5].

Существует классификация пробиотиков в зависимости от состава бактерий, содержащихся в препарате:
- Пробиотики, содержащие молочнокислые штаммы (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *B. lactis*). Молочнокислые штаммы представляют собой бактерии, которые в норме вырабатывают молочную кислоту, и тем самым создают необходимую для нормального роста и жизни основных микроорганизмов кислотность среды кишечника. Эти бактерии в норме составляют от 5 до 7% общей микрофлоры кишечника.
- Пробиотики, содержащие донорские штаммы (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescents*, *L. rhamnosus*, *E. faecium*, *L. salivarius*). Донорские штаммы представляют собой бактерии, которые составляют нормальную микрофлору кишечника; в норме они составляют от 90 до 93% общей микрофлоры кишечника.
- Пробиотики, содержащие антагонисты (*B. subtilus*, *S. boulardii*), — бактерии, которые в норме не живут в кишечнике человека, но оказывают полезное действие при их приеме внутрь. Данные микроорганизмы удаляются из кишечника полностью примерно в течение 24 часов после последнего приема. Пока бактерии-антагонисты находятся в кишечнике, они подавляют рост патогенных микробов, таких как вирусы, шигеллы, сальмонеллы, холерный вибрион и т.д. Благодаря такому действию данные пробиотики часто используются для лечения диареи, спровоцированной кишечными инфекциями.

Данная классификация пробиотиков необходима при выборе эффективного препарата для лечения разных нарушений микрофлоры кишечника [3, 6]. Кроме того, все пробиотики классифицируются не только по количеству и качеству компонентов, но и по родовой принадлежности входящих в состав бактерий:
- пробиотики, содержащие бифидобактерии (бифидосодержащие) (Бифилиз, Бификол, Бифидумбактерин, Бифидумбактерин форте, Пробифор);
- пробиотики, содержащие лактобактерии (лактосодержащие) (Лактобактерин, Ацилакт, Линекс, Биобактон, Гастрофарм);
- пробиотики с кишечной палочкой (колисодержащие) (Колибактерин, Бификол, Биофлор);
- пробиотики, содержащие бациллы, сахаромицеты или энтерококки (Бактисубтил, Бактиспорин, Споробактерин, Биоспорин, Энтерол, Линекс и Бифиформ) [3, 7].

В последнее десятилетие разработана рабочая классификация пробиотических препаратов, по которой пробиотические препараты подразделяют на три основных поколения:
- Препараты первого поколения, созданные на основе симбионтных (эндогенных) микробов. Их особенностью является использование микроорганизмов — представителей нормальной (аутохтонной) микрофлоры желудочно-кишечного тракта и близкородственных к ним видов. Данные препараты способны колонизировать слизистую оболочку; бактерии длительно сохраняют жизнеспособность в макроорганизме, но имеют незначительную устойчивость к факторам внешней среды, ферментов и условий, характерных для желудочно-кишечного тракта. К этой группе препаратов относятся Ацилакт, Аципол, Бифидумбактерин, Бификол, Бифилонг, Бифиформ, Колибактерин, Лактобактерин, Линекс, Омнофлор, Мутафлор, Энтерол.
- Препараты второго поколения, созданные на основе сапрофитных (экзогенных) микробов, чаще всего непатогенных бацилл. Микроорганизмы, входящие в состав таких пробиотиков, слизистые оболочки кишечника не колонизируют и элиминируются из желудочно-кишечного тракта через 3–5 суток. Они высокоустойчивы к действию неблагоприятных факторов внешней среды и ферментов. В эту группу входят Бактисубтил, Бактоспорин, Биоспорин, Споробактерин, Цереобиоген.
- Препараты третьего поколения, полученные на основе генетически модифицированных штаммов сапрофитов и симбионтов. Данные штаммы получают методами генной инженерии из непатогенных бацилл, в том числе создаются и генетически измененные штаммы, и лактобацилл. Пробиотики на основе таких штаммов в настоящее время широко используются при создании ветеринарных препаратов, среди которых наиболее известны Ветом I, Субалин, Биосептин [6, 7].
- В ряде случаев авторы выделяют препараты четвертого и пятого поколения, которые по составу являются синбиотиками [6].

ФОРМЫ ВЫПУСКА ПРОБИОТИКОВ

В зависимости от агрегатного состояния пробиотики подразделяются на две большие группы — жидкие и сухие. Жидкие пробиотики — это

растворы или суспензии, которые изначально не подвергались процессу лиофилизации (сушки). Данные растворы содержат определенное число живых бактерий, а также субстрат, которым они питаются. Кроме того, жидкие пробиотики могут содержать дополнительные ингредиенты (витамины, микроэлементы, аминокислоты и др.), а также различные вещества, выработанные бактериями в процессе своей жизнедеятельности, такие как, например, молочная кислота. Бактерии из жидкой формы пробиотиков начинают действовать сразу после попадания в организм человека. Вместе с тем дополнительным преимуществом жидкой формы пробиотиков является возможность принимать его не только внутрь, но и вводить во влагалище, прямую кишку, нос, уши или наносить на кожу и волосы. Сухие пробиотики — это специальным образом высушенные (лиофилизированные) культуры микроорганизмов, представляющие собой мелкодисперсный порошок. После приема таких сухих пробиотиков необходимо от 1 до 4 часов для выхода и активации микроорганизмов, поэтому их действие начинается не сразу после применения. В настоящее время пробиотики выпускают в различных фармацевтических формах:

- лиофильно высушенная биомасса бактерий во флаконах или ампулах;
- лиофильно высушенная биомасса бактерий в желатиновых капсулах и капсулах, покрытых кишечнорастворимой оболочкой;
- жидкая суспензия живых пробиотических бактерий;
- суппозитории ректальные и вагинальные с лиофильно высушенной биомассой;
- лиофильно высушенная биомасса бактерий, спрессованная в таблетки, покрытые растворимой в кишечнике оболочкой;
- лингвальные таблетки, рассасываемые под языком.

Следует отметить, что пробиотики, содержащие лиофильно высушенную биомассу, сохраняют свои свойства при значительно большем сроке хранения, чем жидкие суспензии [3, 8].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

К основным механизмам действия пробиотиков относятся: конкуренция за колонизацию и антагонистическая активность по отношению к *Escherichia coli*, *Staphilococcus aureus*, *Shigella sp*., *Salmonella typhimurium*, *enteritidis* и др.; регулирование кишечного транзита; выработка бактериоцинов для ингибирования патогенов, в том числе подавление микотоксинов; стимулирование развития целлюлолитических руминококков и лактобацилл. Пробиотики способствуют укреплению желудочно-кишечного барьера за счет активации эпителиальной продукции муцина и стимуляции обновления энтероцитов; нейтрализации канцерогенов (супероксидных радикалов). Они обладают способностью стимулировать синтез короткоцепочечных жирных кислот и аминокислот, в том числе незаменимых; продуцировать пищеварительные ферменты (амилаза, липаза, протеаза, пектиназа, эндоглюконаза) и участвовать в метаболизме желчных солей. Повышение расщепления солей желчных кислот позволяет понизить концентрацию холестерина в крови. Пробиотики способны также синтезировать многие биологически активные вещества (витамин К, биотин, ниацин, фолиевая кислота и соединения тетрапирольной структуры) путем расщепления бактериями компонентов пищи в толстой кишке [9].

Антибактериальная активность пробиотиков обусловлена способностью продуцировать спирты, перекись водорода, молочную, уксусную и другие органические кислоты, синтезировать лизоцим и бактериоцины широкого спектра действия (лактолин, низин, ацидофилин, лактоцид и др.). Они могут угнетать рост других видов также за счет более высокого биологического потенциала, быстрого размножения и достижения М-концентрации, более короткой lag-фазы, изменения pH или окислительно-восстановительного потенциала среды. Другой функцией пробиотиков является защита от патогенной микрофлоры, которая обеспечивается разными механизмами. Неспецифическую защиту кишечника от патогенных бактерий и вирусов пробиотическая микрофлора, совместно с нормофлорой кишечника, выполняет путем создания антагонистического барьера, так называемой колонизационной резистентности кишечника. Вступая в тесный контакт со слизистой оболочкой кишечника и покрывая поверхность толстым слоем, она механически предохраняет ее от внедрения патогенных микроорганизмов [10, 11].

Результаты проведенных исследований показали, что пробиотики также могут обладать иммунологическими эффектами: стимулирование выработки интерферона, синтез иммуноглобулинов и активация локальных макрофагов и, как следствие, повышение презентации антигена В-лимфоцитам и продукция секреторного иммуноглобулина А (IgA) как местно, так и системно. Пробиотики формируют толерантность к пищевым антигенам и модулируют цитокиновый профиль; участвуют в образовании различных биологически активных веществ; нормализуют поведенческие реакции (аппетит, сон, настроение, циркадные циклы), а также запрограммированную гибель эукариотических клеток (апоптоз) и т.д. [12, 13].

Следует отметить, что, несмотря на установленную безопасность пробиотических препаратов и продуктов питания, после длительного приема

больших доз живых пробиотических микроорганизмов иногда возможно возникновение осложнений (лакцидемия у грудных детей, аутоиммунные заболевания; аллергические проявления, оппортунистические инфекции; дисбиотические состояния) [4, 14].

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ШТАММАМ ПРОБИОТИКОВ

Микроорганизмы могут быть включены в группу пробиотических препаратов, согласно требованиям ВОЗ (WHO), если соответствуют следующим критериям:

- предлагаемые для производства штаммы должны быть выделены из природных субстратов;
- идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- имеют генетический паспорт;
- штаммы должны обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать нормальный микробиоценоз;
- оказывают положительный эффект на организм человека, например, увеличивают противоинфекционную резистентность;
- имеют в своем составе жизнеспособные клетки или продукты их метаболизма;
- обладают способностью к выживанию и жизнедеятельности в условиях кишечного микроокружения (например, микроорганизм должен быть резистентен к низким значениям pH среды и органическим кислотам, к высокому содержанию желчи, солей натрия);
- должны быстро размножаться и/или адгезироваться на эпителиальных клетках кишечника с последующей колонизацией;
- должны быть непатогенными и нетоксичными, безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильны по биологической активности, сохранять жизнеспособные бактерии в течение длительного срока хранения и удовлетворять технологическим требованиям [1, 2, 9, 15].

В настоящее время производственные штаммы бактерий, входящие в состав пробиотических препаратов, предложено характеризовать по наличию факторов адаптации и пробиотической активности, а также дополнительно включать информацию о степени выраженности иммуномодулирующих свойств и перечень восстанавливаемых регуляторных метаболических функций макроорганизма, включая нормализацию процессов электролитного обмена, окислительного фосфорилирования и регенерацию поврежденных клеток. За адаптацию интродуцента отвечают факторы, позволяющие бактериям прикрепляться к эпителию и колонизировать слизистую оболочку кишечника, конкурируя с биопленкой индигенной микрофлоры, что непосредственно связано со сроками их персистенции, длительностью поддержания микробного баланса нормальной микрофлоры и обеспечения временной защиты энтероцитов и колоноцитов от повреждения. К факторам, участвующим в процессе адаптации, следует относить адгезины, органические кислоты, бактериоцины, а также регуляторы, ответственные за биопленкообразование и сигнальные молекулы QS-системы (Quorum Sensing — особый тип регуляции экспрессии генов бактерий, зависящий от плотности их популяции). Пробиотическая способность обусловлена локальной конкуренцией/кооперацией в отношении нутриентов, активацией синтеза антимикробных факторов слизистой оболочки, восстановлением межмикробных коммуникаций и иммуномодулирующим действием. Факторами пробиотической активности интродуцента также являются биомолекулы различных белков, пептиды, ДНК и оригинальные метаболиты, способствующие активизации микробиоты. Указанные характеристики в совокупности обеспечивают клинический эффект пробиотических бактерий, связанный с процессом восстановления микроэкологических нарушений и локального природного иммунитета кишечного биотопа, задействованных в подавлении роста условно-патогенной микрофлоры и усилении защитного транслокационного барьера слизистой оболочки от проникновения во внутреннюю среду различных бактерий и их токсинов, включая эндотоксины — липополисахариды [3, 9, 16].

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КРИТЕРИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВЫБОРА ПРОБИОТИКОВ

В практической медицине показаниями к назначению пробиотических препаратов чаще всего являются необходимость физиологической иммуномодуляции макроорганизма для повышения общей неспецифической резистентности за счет активации различных факторов клеточного (фагоцитоз) и гуморального (лизоцим, интерферон, Т- и В-лимфоциты, бактерицидная активность сыворотки крови, β-лизины и др.) иммунитета; подавление роста и размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и снижение уровня их контаминации путем бактериостатического (бактерицидного) антагонистического воздействия, а также коррекция жизнедеятельности естественной микрофлоры и, таким образом, восстановления нарушений нормального микробиоценоза в различных полостях, тканях и органах организма человека [3, 10, 11].

Этим критериям в наибольшей степени соответствует аутохтонная группа микроорганизмов, включающая такие виды постоянных обитателей кишечной экосистемы, как представители родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Пробиотическими свойствами обладают также представители родов *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* и дрожжи рода *Saccharomyces*. В Европейском союзе в качестве нового пищевого продукта недавно была зарегистрирована *Clostridium butyricum* [6].

Наиболее изученный в настоящее время пробиотик — штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (ВВ-12), который обеспечивает антагонистическую активность к большинству патогенных возбудителей (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* и др.). Штамм ВВ-12 характеризуется высокой устойчивостью в кислой среде, средах с высоким содержанием желчных кислот и с низким содержанием кислорода; стабильностью в процессе промышленной переработки; высокой степенью адгезии к кишечной слизи и высоким уровнем колонизационного потенциала. Штамм ВВ-12 обладает метаболическим эффектом (повышает содержание короткоцепочечных жирных кислот и снижает pH кала); ингибирует основные гастроинтестинальные патогены и снижает их адгезию; улучшает барьерную функцию кишечного эпителия. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* предупреждает рост патогенной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте и секретирует вещества, обладающие антибактериальными свойствами и противоопухолевой активностью (стимуляция NK-клеток) [3, 13, 17].

Из других бифидобактерий чаще в состав пробиотических препаратов входят *B. bifidum*, *B. longum* и *B. breve*. *Bifidobacterium bifidum* является антагонистом по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам; обладает иммуномодулирующими свойствами и оказывает модулирующее влияние при аллергических реакциях. *B. longum* также обладает антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и потенцирует нормализацию собственной микрофлоры человека. Данный штамм оптимизирует показатели муцинового слоя, участвует в утилизации пищевых субстратов и активизации пристеночного пищеварения; синтезирует аминокислоты и белки, витамин К, пантотеновую кислоту, витамины группы В; способствуют усилению процессов всасывания ионов кальция, витамина D, железа. *B. longum* способствует снижению концентрации аммиака и аминов в крови; проявляет противоопухолевую активность и оказывает иммуномодулирующее действие. *B. breve* — антагонист в отношении *E. coli*, *C. difficile*, *H. pylori* и грибов рода *Candida*; оказывает иммуномодулирующее действие. Данный штамм показан при запорах, метеоризме, синдроме раздраженного кишечника, антибиотикоассоциированной диарее [5, 18].

Большинство штаммов лактобактерий входят в состав пробиотических препаратов. *Lactobacillus rhamnosus* GG является компонентом микробиоценоза желудочно-кишечного тракта человека; предупреждает рост патогенной микрофлоры и обладает антагонистической активностью в отношении *H. pylori*. *L. rhamnosus* GG продуцирует молочную кислоту и вещества, обладающие бактерицидным действием; штамм устойчив к воздействию кислоты желудочного сока и желчи; при пероральном введении достигает толстой кишки, сохраняя жизнеспособность в течение одной недели. Активирует также продукцию антител, процессы фагоцитоза и противоопухолевую активность за счет стимуляции NK-клеток; участвует в модуляции аллергических реакций [10, 11, 19].

Штамм *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 обладает адгезией к вагинальным эпителиоцитам; продуцируя молочную кислоту, вытесняет и подавляет биопленки *Gardnerella vaginalis* и *Candida albicans*. Наличие капсулы определяет способность подавлять кишечную транслокацию сальмонелл и индуцировать противовоспалительные факторы. Адгезией и коадгезией к вагинальным эпителиоцитам обладают также штаммы *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*; они, продуцируя молочную кислоту, вытесняют и подавляют бактериальные биопленки различных видов бактерий с последующим восстановлением вагинальной микрофлоры. *L. reuteri* обладает широким спектром антагонистической активности в отношении грамположительных бактерий, включая энтерококки, за счет синтеза бисурфактанта. *L. brevis* стимулирует клеточный иммунитет, повышая количество Т-киллеров. *L. acidophilus* обладает широким спектром антагонистической активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжевых грибов *Candida albicans* и холерных вибрионов; обладает бактерицидными свойствами в отношении возбудителя сибирской язвы; вырабатывает высокоактивную перекись водорода и оказывает вирусоцидное действие. Стимулирует систему мононуклеарных фагоцитов и Ig-продуцентов кишечника. Способен частично ассимилировать холестерин и понижать его уровень в крови. Оптимизирует поступление в организм витаминов К и группы В; кальция, лактазы и жирных кислот [6, 20].

Показана эффективность лактобактерий *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus* при сниженной переносимости лактозы. *Lactobacillus casei* продуцирует молочную кислоту, обладает иммуно-

модулирующим и противовоспалительным действием; ограничивает рост условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. *Lactobacillus bulgaricus* обладает бактерицидными свойствами в отношении возбудителя сибирской язвы, оказывает опосредованную через NK-клетки неспецифическую стимуляцию иммуногенеза и противоопухолевой активности. *Lactobacillus helveticus* стимулирует иммунную систему, повышает абсорбцию кальция.

Lactobacillus plantarum имеет повышенные адгезивные свойства; вытесняет и подавляет бактериальные биопленки различных видов бактерий и *H. pylori*; регулирует проницаемость кишечной стенки. Активно продуцирует аминокислоты (лейцин, валин, изолейцин, лизин) и молочную кислоту; сохраняет на достаточном уровне питательные вещества, омега-3 жирные кислоты, витамины и антиоксиданты в средах макроорганизма. Обладает противовоспалительным эффектом по отношению к слизистой оболочке кишечника и оказывает положительное влияние на функцию печени. *Lactobacillus lactis* синтезирует бактериоцин низин, обладающий антагонистической активностью по отношению к большинству грамположительных бактерий (стафилококков, микрококков, бацилл и др.); проявляет антагонизм в отношении *H. pylori* [3, 21].

Пробиотическими свойствами обладают дрожжевые грибки *Saccharomyces boulardii*, которые являются антагонистами в отношении многих патогенных и условнопатогенных микроорганизмов: *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans* и др. Они, не колонизируя кишечник и не проникая за пределы кишечника, увеличивают его ферментативную функцию. Из непатогенных разновидностей энтерококков наиболее изучен *Enterococcus faecium*, который может содержать различный набор генов вирулентности, включая гены устойчивости к антибиотикам (ванкомицин). *E. faecium* является иммуностимулятором; принимает активное участие в происходящих в кишечнике метаболических процессах, синтезе витаминов, гидролизе сахаров (в частности лактозы), деконъюгировании желчных кислот; элиминации патогенных бактерий. Симбиотические отношения *Streptococcus thermophilus* с *Lactobacillus bulgaricus* оказывают положительное действие при непереносимости лактозы [3, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время с позиций доказательной медицины установлена эффективность применения пробиотиков при лечении различных инфекционных и неинфекционных, органических и функциональных заболеваний, а также применения пробиотиков для профилактики нарушения микробиоценоза при назначении ряда фармакологических препаратов. При выборе пробиотика необходимо ориентироваться на эффективность его при данной нозологии; в связи с этим в состав препарата должны входить штаммы с доказанной эффективностью. Следует выбирать оптимальную форму выпуска препарата в зависимости от возраста и характера патологии. Кроме того, необходимо учитывать правильное оформление упаковки, которая обязательно должна содержать информацию о роде, виде, штамме бактерий, входящих в состав пробиотика, адекватной дозировке (оптимально 10^9–10^{10} КОЕ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Guarner F., Ellen Sanders M., Eliakim R. et al. WGO Global guidelines. Probiotics and prebiotics. February. 2017.
2. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 11(8): 506–14.
3. Денисов М.Ю., Шрайнер Е.В., Якушин А.С. Пре- и пробиотическая поддержка микробиоты желудочно-кишечного тракта у детей с позиции доказательной медицины. Учебное пособие. Новосибирск; 2017.
4. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. и др. Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить ранние и поздние осложнения антибактериальной терапии у детей раннего возраста? (результаты открытого рандомизированного клинического исследования). Лечащий врач. 2021; 8: 31–8. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.005.
5. Забокрицкий Н.А. Пробиотики как новый класс современных медицинских иммунобиологических препаратов. Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2015; 17(5): 30–9.
6. Чижаева А.В., Дудикова Г.Н. Научный обзор: теоретические и практические аспекты конструирования пробиотических препаратов. Научное обозрение. Биологические науки. 2017; 2: 157–66.
7. Чупандина Е.Е., Еригова О.А. Структурный анализ ассортимента пробиотиков, зарегистрированных в Российской Федерации. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020; 4: 129–34.
8. Осадчук М.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Использование пробиотиков в практике врача-терапевта. Терапия. 2016; 2(6): 35–42.
9. Федорова О.В., Юнусова З.С., Шурбина М.Ю., Валеева Р.Т. Пробиотические препараты: характери-

стика, критерии, требования к ним. Вестник Технологического университета. 2016; 19(7): 142–5.
10. Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Суюндукова А.С. Современные аспекты применения пробиотиков в педиатрии. Медицинский оппонент. 2018; 3: 42–7.
11. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3): 24–35.
12. Никитина Е.А., Орлова С.В., Орлова А.А. Пробиотики: настоящее и будущее. Медицинский алфавит. 2021; 21: 101–14.
13. Захарова И.Н., Бережная И.В. Пищевая аллергия у детей: с чем связан ее рост? Медицинский совет. 2018; 17: 156–62.
14. Булатова Е.М., Нетребенко О.К., Богданова Н.М. и др. Влияние применения пробиотических продуктов в период беременности и кормления грудью на становление кишечной микробиоты ребенка. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(3): 121–8.
15. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиций новых научных технологий. Фарматека. 2016; 11 (324): 21–33.
16. Новикова В.П., Богданова Н.М. Пробиотики в терапии заболеваний кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 12 (136): 78–83.
17. Подсвирова Е.В., Гурова М.М., Романова Т.А. Пробиотики в терапии заболеваний кишечника у детей. Неинвазивные фекальные биомаркеры у новорожденных детей, матери которых получали пробиотики в течение 6 недель перед родами. Практическая медицина. 2020; 18(3): 61–4.
18. Новикова В.П., Листопадова А.П. Функциональная диспепсия и синдром избыточного бактериального роста у детей. Нужны ли пробиотики? Вопросы детской диетологии. 2016; 14(3): 15–21.
19. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н. и др. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(2): 51–7.
20. Жизневская И.И., Гурова М.М., Гусева С.П. Опыт применения пробиотиков в комплексном лечении острых гломерулонефритов у детей. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010; 3: 25–6.
21. Новикова В.П., Алешина Е.И., Сокольникова В.В., Токарева Е.В. Про- и пребиотики в лечении ожирения у детей. Знание пропедевтики — основа клинического мышления педиатра: сб. трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. СПб.; 2015: 244–9.

REFERENCES

1. Guarner F., Ellen Sanders M., Eliakim R. et al. WGO Global guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017.
2. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 11(8): 506–14.
3. Denisov M.Yu., Shrajner E.V., Yakushin A.S. Pre- i probioticheskaya podderzhka mikrobioty zheludochno-kishechnogo trakta u detej s pozicii dokazatel'noj mediciny. [Pre- and probiotic support of the microbiota of the gastrointestinal tract in children from the standpoint of evidence-based medicine]. Uchebnoe posobie. Novosibirsk; 2017. (in Russian)
4. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. i dr. Mogut li probioticheskie kislomolochnye produkty predotvratit' rannie i pozdnie oslozhneniya antibakterial'noj terapii u detej rannego vozrasta? (rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya). [Can probiotic fermented milk products prevent early and late complications of antibiotic therapy in young children? (Results of an open randomized clinical trial)]. Lechaschy Vrach. 2021; 8(24): 31–8. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.005. (in Russian)
5. Zabokrickij N.A. Probiotiki kak novyj klass sovremennyh medicinskih immunobiologicheskih preparatov. [Probiotics as a new class of modern medical immunobiological preparations]. Elektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2015; 17(5): 30–9. (in Russian)
6. Chizhaeva A.V., Dudikova G.N. Nauchnyj obzor: teoreticheskie i prakticheskie aspekty konstruirovaniya probioticheskih preparatov. [Scientific review: theoretical and practical aspects of the design of probiotic preparations]. Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki. 2017; 2: 157–66. (in Russian)
7. Chupandina E.E., Erigova O.A. Strukturnyj analiz assortimenta probiotikov, zaregistrirovannyh v Rossijskoj Federacii. [Structural analysis of the range of probiotics registered in the Russian Federation]. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2020; 4: 129–34. (in Russian)
8. Osadchuk M.A., Balashov D.V., Osadchuk M.M. Ispol'zovanie probiotikov v praktike vracha-terapevta. [The use of probiotics in the practice of a general practitioner]. Terapiya. 2016; 2(6): 35–42. (in Russian)
9. Fedorova O.V., Yunusova Z.S., Shurbina M.Yu., Valeeva R.T. Probioticheskie preparaty: harakteristika, kriterii, trebovaniya k nim. Probiotic preparations: characteristics, criteria, requirements for them. [Vestnik Tekhnologicheskogo universiteta]. 2016; 19(7): 142–5. (in Russian)

10. Blohin B.M., Prohorova A.D., Suyundukova A.S. Sovremennye aspekty primeneniya probiotikov v pediatrii. [Modern aspects of the use of probiotics in pediatrics]. Medicinskij opponent. 2018; 3: 42–7. (in Russian)
11. Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotiki i ih mesto v sovremennom mire [Probiotics in the Modern World]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(3): 24–35. (in Russian)
12. Nikitina E.A., Orlova S.V., Orlova A.A. Probiotiki: nastoyashchee i budushchee [Probiotics: present and future]. Medicinskij alfavit. 2021; 21: 101–14. (in Russian)
13. Zaharova I.N., Berezhnaya I.V. Pishchevaya allergiya u detej: s chem svyazan ee rost? [Food allergies in children: what is the reason for its growth?]. Medicinskij sovet. 2018; 17: 156–62. (in Russian)
14. Bulatova E.M., Netrebenko O.K., Bogdanova N.M. i dr. Vliyaniye primeneniya probioticheskikh produktov v period beremennosti i kormleniya grud'yu na stanovleniye kishechnoy mikrobioty rebenka. [Influence of the use of probiotic products during pregnancy and lactation on the formation of the intestinal microbiota of the child]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 94(3): 121–8. (in Russian)
15. Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V. Ocenka mikrobioty i probioticheskih shtammov s pozicij novyh nauchnyh tekhnologij. [Assessment of microbiota and probiotic strains from the standpoint of new scientific technologies]. Farmateka. 2016; 11(324): 21–33. (in Russian)
16. Novikova V.P., Bogdanova N.M. Probiotiki v terapii zabolevanij kishechnika u detej. [Probiotics in children intestinal diseases therapy]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016; 12(136): 78–83. (in Russian)
17. Podsvirova E.V., Gurova M.M., Romanova T.A. Probiotiki v terapii zabolevanij kishechnika u detej. Neinvazivnye fekal'nye biomarkery u novorozhdennyh detej, materi kotoryh poluchali probiotiki v techenie 6 nedel' pered rodami. [Non-invasive fecal biomarkers in newborns whose mothers received probiotics during 6 weeks before delivery. Prakticheskaya medicina. 2020; 18(3): 61–4. (in Russian)
18. Novikova V.P., Listopadova A.P. Funkcional'naya dispepsiya i sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta u detej. Nuzhny li probiotiki? [Functional dyspepsia and bacterial overgrowth syndrome in children. Do we need probiotics?]. Voprosy detskoj dietologii. 2016; 14(3): 15–21. (in Russian)
19. Zaslavskij D.V., Novikova V.P., Chuprov I.N. i dr. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detej. [Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2016; 11(2): 51–7. (in Russian)
20. Zhiznevskaya I.I., Gurova M.M., Guseva S.P. Opyt primeneniya probiotikov v kompleksnom lechenie ostryh glomerulonefritov u detej. [Usege of probiotics in treatment of acute glomerulonephritis in children]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2010; 3: 25–6. (in Russian)
21. Novikova V.P., Aleshina E.I., Sokol'nikova V.V., Tokareva E.V. Pro- i prebiotiki v lechenii ozhireniya u detej. [Pro- and prebiotics in the treatment of obesity in children]. Znanie propedevtiki — osnova klinicheskogo myshleniya pediatra: sb. trudov, posvyashchennyj 80-letiyu prof. A.Ya. Puchkovoj. Sankt-Peterburg; 2015: 244–9. (in Russian)

УДК 338.22.021.2+613.95+611.9/612.6-053.2+544.421.4+159.922.736+615.874.2+616.39

ОСОБЕННОСТИ АКСЕЛЕРАЦИИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Михаил Юрьевич Денисов, Сергей Олегович Даниленко

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Контактная информация:
Михаил Юрьевич Денисов — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана. E-mail: m.denisov@g.nsu.ru ORCID 0000-0003-1173-7553

Поступила: 03.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. Представлен анализ данных литературы, описывающих некоторые особенности регуляции линейного роста у детей в современном мире. Проведена оценка процессов опережения физического развития как фактора, потенциально влияющего на состояние здоровья ребенка. Показана необходимость дальнейшего изучения акселерации линейного роста и создания алгоритмов ведения пациентов с опережающим типом физического развития.

Ключевые слова: *дети; линейный рост; опережающее физическое развитие; нутритивный статус.*

FEATURES OF ACCELERATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Mikhail Yu. Denisov, Sergey O. Danilenko

Novosibirsk State University. 630090, Russia, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Contact information:
Mikhail Yu. Denisov — MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology. E-mail: m.denisov@g.nsu.ru ORCID 0000-0003-1173-7553

Received: 03.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. The analysis of literature data describing some features of the regulation of linear growth in children in the modern world is presented. The assessment of the processes of advancing physical development as a factor potentially affecting the health of the child was carried out. The necessity of further studying the acceleration of linear growth and the creation of algorithms for the management of patients with an advanced type of physical development is shown.

Key words: *children; linear growth; advanced physical development; nutritional status.*

Рост ребенка признан во всем мире важнейшим индикатором физического благополучия индивидуума. Нерациональная практика кормления (как по количеству, так и по качеству), инфекционные заболевания и мальабсорбция либо сочетание этих факторов являются основными предикторами, влияющими на физический рост и умственное развитие детей [1, 2]. К основным измеряемым показателям физического развития (ФР) у детей относят рост или длину тела (для детей грудного возраста, согласно рекомендациям ВОЗ, у детей первых двух лет жизни), массу и индекс массы тела (ИМТ). Более чем в 130 странах мира введены в медицинскую практику стандарты ВОЗ по таким показателям, как соотношения роста к массе тела, роста к возрасту, массы тела к возрасту [3, 4]. Для детей до 60 месяцев жизни включительно педиатрами используется компьютерная программа WHO Anthro, с помощью которой возможно отслеживание развития каждого пациента в динамике. Врач, создавая базу индивидуальных данных, имеет возможность построить кривые перечисленных показателей, их нормализацию при наличии отклонений. Характеристики ФР детей старше 5 лет и подростков обобщены в центильные таблицы [1].

Стандарты ВОЗ — важное средство обеспечения права на здоровье всех детей в мире и достижения их полного потенциала развития. Они предоставляют убедительные научные доказательства того, что дети первых лет жизни демонстрируют одинаковые модели роста, когда их потребности в здоровье и питании удовлетворяются полностью.

В Европе, других регионах мира, а также в нашей стране проводились исследования по сравнению медиан роста и иных показателей ФР [5–9]. Они продемонстрировали незначительные отклонения в разных возрастных группах. Исследователи в Канаде и Гренландии описывают отклонения от стандартов ВОЗ в пределах 1 SDS (Standard Deviation Score — коэффициент стандартного отклонения, интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального показателя ФР ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным) относительно 50 перцентиля для выбранных возрастных групп [5–7]. A.L. Park и соавт. [6] выявили, что дети, проживающие в Канаде, в возрасте двух лет превосходили по индексу длины тела к возрасту на 0,8 см — для 10 перцентиля, на 1,3 см — для 50 перцентиля и на 1,9 см — для 90 перцентиля. Для детей Швейцарии и географически близких к ней стран (Италии, Австрии и Германии) [10] отклонение составило до +0,5 SDS в среднем, и конечный рост для 18-летнего возраста превысил стандарты на 1,1 и 1,2 см для мальчиков и девочек соответственно. M. Kløvgaard и соавт. [5] продемонстрировали, что для детей, рожденных в Гренландии, унифицированные шкалы ВОЗ нуждаются в определенной корректировке. Так, согласно их исследованию, при рождении дети в среднем превышали ростовой показатель нормы (+1,28 SDS), к двум годам отклонение от стандартов ВОЗ снизилось (+0,39 SDS), а затем снова возросло к 10 годам до +0,45 SDS.

Таким образом, стандарты ВОЗ должны быть рекомендованы для повседневной медицинской практики оценки ФР у детей. Однако стоит помнить о региональных особенностях нормального развития ребенка, создавая скорректированные национальные шкалы оценки на основании статистического анализа получаемых специалистами данных [1]. В настоящее время в Российской Федерации использование стандартизованных ВОЗ центильных таблиц и коэффициента стандартного отклонения (SDS) утверждено методическими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов как основного метода оценки физического развития детей и подростков [11].

Традиционно педиатр во время объективного осмотра оценивает соотношение календарного и соматического возраста ребенка. Календарный, или хронологический, возраст — это период от рождения до момента встречи с врачом, имеющий четкую возрастную границу — день, месяц, год. Соматический, или биологический, возраст — это совокупность морфофункциональных особенностей, зависящих от индивидуального темпа роста и развития. В значительной степени соматический возраст определяется хронологическим возрастом. Согласно исследованиям [12, 13], разница между хронологическим и биологическим возрастом может достигать в некоторых случаях до 5 лет, при этом она может быть определена на протяжении всей жизни человека и даже после его смерти. J. Maffei Vincent и соавт. [13] указывали, что для клинической практики может быть полезно определение биологического возраста. Это связано с особенностями каждого конкретного организма, и поэтому даже в одной возрастной группе может быть различная представленность тех или иных видов патологии.

Факторами, влияющими на соматический возраст, являются социальный (благополучие и достаток в семье) и медико-биологический статусы (наличие хронических и/или врожденных заболеваний) [14–16]. Определение гармоничности развития проводится на основании соотношения массы тела к росту. Развитие считается гармоничным, если данное соотношение находится в пределах от 10 до 90 перцентилей (по ВОЗ и НМИЦ эндокринологии — от 15 до 85 перцентиля) или соответствие интервалу от –1 до +1 SDS; дисгармоничное — от 3 до 10 (15–5) и от 90 до 97 (85–95) перцентилей [7; 10–12]. Однако у данного метода имеются ограничения при оценке состояния ребенка, попадающего в пограничные центильные коридоры — ниже 3 и выше 97 перцентилей. На основании данных мультицентрового исследования ВОЗ предлагается дополнять рутинные методы параметрическим анализом Z-score, позволяющим более точно оценивать «выпадающие» из стандартных коридоров значения и отслеживать их динамику [17, 18]. Своевременная соматометрия позволяет врачу прогнозировать развитие у таких людей заболеваний эндокринной, пищеварительной, костно-мышечной и других систем, заблаговременно скорректировать выявленные отклонения в состоянии здоровья. Это является одной из главных задач профилактической педиатрии [19–22].

Опережение физического развития ребенка — это естественный процесс, протекающий в популяции, характеризующийся индивидуальным ускорением роста и созревания, а также повышением темпов увеличения роста и более раннего созревания всей популяции по сравнению с прошлым временем [23]. Термин введен немецким ученым Р. Кохом в 1935 г. Он характеризуется увеличением у ребенка соотношения хронологического и соматического (биологического) возраста за счет ускорения процессов морфогенеза. В литературе также можно встретить термин «вековой сдвиг», обозначающий продолжительные изменения в медиане роста всей популяции человека. Его смысл шире явления акселерация, поскольку он показывает изменения вследствие эволюционных или иных фак-

торов (географических, социальных и др.) и преимущественно используется в филогенетической характеристике вида Человек разумный (Homo Sapiens). Термин «акселерация» используется как показатель онтогенеза, то есть индивидуального развития, и входит в понятие векового сдвига [24].

Опережающее физическое развитие детей может быть одной из причин снижения уровня показателей здоровья, включающее возникновение заболеваний опорно-двигательного аппарата, органов сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем [25]. E. Giglione и соавт. [26] установили, что у детей с ожирением чаще наступало раннее половое созревание и происходило ускорение линейного роста по сравнению с детьми, имеющими нормальный индекс массы тела. A. Aarestrup и соавт. [27] приводят сведения о том, что у детей с высоким индексом массы тела или акселерацией роста оказались выше шансы на развитие опухолевых заболеваний в будущем.

В настоящее время к факторам, влияющим на темпы физического развития, относят генетические и эпигенетические особенности, нутритивный статус, физическую активность, иммунный статус, социоэкономическую составляющую и т.д. [28–36].

Наиболее важным показателем темпов ФР является рост или длина тела в зависимости от метода измерения и возраста [1]. С точки зрения физиологии рост регулируется различными молекулярными механизмами: экспрессией определенных генов, гормонов, а также биодоступностью микро- и макронутриентов. Для многих исследователей остается загадкой настоящий механизм регуляции линейного роста с точки зрения его генетической составляющей. Однако исследования показали, что только небольшая часть вариабельности нормального роста может быть связана с полиморфизмом на основании ряда исследований. Так, SNP-GWAS (Single Nucleotide Polymorphism — Genome Wide Association Studies) — метод, позволяющий выявить связь между вариантами генов и фенотипическими проявлениями и использующий в качестве генетического маркера однонуклеотидные полиморфизмы, представляющие собой отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) между гомологичными участками гомологичных хромосом. Это свидетельствует о том, что вариабельность роста лишь частично регулируется генетическими изменениями [35].

Кроме того, установлено, что более 80% генов, связанных с ростом, содержат островок CpG, сайт метилирования ДНК в геноме, и что 50% из них имеют транскрипцию, зависимую от степени метилирования ДНК. Таким образом, включение эпигенетических механизмов может играть заметную роль в определении роста человека.

В соответствии с этим появляется все больше свидетельств того, что постнатальные факторы играют важную роль в изменении траектории жизни и роста [35, 37]. Эпигенетические процессы могут включать метилирование ДНК, посттрансляционные модификации белков-гистонов и микроРНК. Метилирование ДНК и модификации гистонов модулируют транскрипцию генов, организуя конформацию и доступность хроматина. Метилирование ДНК в основном происходит в цитозине, расположенном непосредственно перед гуанином (сайты CpG), и эти сайты в основном распределены по островам. Метилирование ДНК обычно связано с подавлением экспрессии генов. Островки CpG присутствуют в импринтированных генах и в части неимпринтированных генов. Метилирование ДНК в импринтированных генах позволяет отслеживать их родительское происхождение и, соответственно, их репрессию. Метилирование ДНК в неимпринтированных генах ингибирует их транскрипционную активность в ответ на программу развития, а также на внешние (средовые) стимулы [35, 37]. МикроРНК ингибируют трансляцию РНК, действуя на посттранскрипционном уровне. C. Lui Julian [36] описывает механизмы регуляции роста организма и внутренних органов с помощью микроРНК семейства miR-29, отвечающего за подавление темпов роста костей и других органов с течением жизни. Однако изучение этого вопроса продолжается, поскольку в последних исследованиях на животных показаны неоднозначные результаты по выключению и чрезмерной активации этих микроРНК.

Хорошо известно, что у млекопитающих внутриутробный и постнатальный рост также контролируются циркулирующими факторами и гормонами, такими как инсулиноподобные факторы роста (ИФР) и гормон роста (ГР, соматотропин, СТГ). Существуют две формы ИФР — ИФР-II и ИФР-I, обе они контролируют развитие плода. В постнатальный период рост в основном контролируется ГР, действующим, в частности, через ИФР-I, который повсеместно экспрессируется практически всеми клетками, преимущественно секретируется печенью в ответ на соматотропин. ИФР-I очень чувствителен к состоянию питания как во время плода, так и в послеродовой период [27, 29, 38, 39]. L. Kappeler и соавт. [35] проводили исследования на щенках и мышах, объяснившие некоторые механизмы этой зависимости. У собак в среднем 6 щенков в помете, при увеличении их количества до 10 на одну мать возникает нутритивная недостаточность, а при снижении до трех — перекорм. В соответствии с этим уровни инсулина, лептина и ИФР-I в крови у 10-дневных кормящихся щенков соответственно изменяются. В исследованиях на мышах выявлена закономерность между созреванием оси «соматотропин–ИФР-II»

и процессами линейного роста. Мыши, которые испытывали ограничение в питании только в период лактации, оказались легче во взрослом возрасте и характеризовались постоянной задержкой постнатального роста. У мышей с 20-дневного возраста, а позднее и у взрослых, это связано с последовательным снижением содержания ГР гипофиза, уровней циркулирующего ИФР-I и кислотолабильной субъединицы в плазме, экспрессии гена соматолиберина (СРГ) в гипоталамусе. Это объясняется также гипоплазией соматотрофов (ГР+ клетки) гипофиза и повышением экспрессии гена соматостатина (SRIH) в гипоталамусе. Напротив, мыши, перекормленные во время лактации, во взрослом возрасте оказались тяжелее, длиннее и характеризовались повышенным содержанием ГР в гипофизе и т.д. В некоторых исследованиях отмечается зависимость активации ИФР от концентрации сывороточного железа в крови [10]. Данные исследования еще раз подтверждают многогранность систем регуляции линейного роста у млекопитающих, что не позволяет ученым создать единую модель регуляции процессов развития организма на разных стадиях онтогенеза.

С точки зрения эндокринологии, рост регулируется не только СТГ, но и другими гормонами. Важную роль играют гормоны надпочечников, а в особенности половые гормоны. R.M. Bernstein [30] дополняет значение оси СТГ–ИФР влияниями адренергической системы: дегидроэпиандростерон надпочечников (ДГЭА) и его сульфатный эфир (ДГЭАС) имеют определенные концентрации в разном возрасте у всех приматов; для человека и шимпанзе, в отличие от других групп, характерны более низкие уровни ДГЭА/ДГЭАС в позднем постнатальном этапе. Этот процесс связан с тем, что ДГЭА/ДГЭАС является субстратом для производства более сильных половых стероидов (эстрогена и тестостерона), а снижение его концентрации обусловлено более поздним половым созреванием.

Дополнительным эпигенетическим фактором является течение беременности и анамнез матери ребенка. Так, H.C. Bartels и соавт. [38] указывают на то, что вариант родов (естественные или посредством кесарева сечения) не имеет связи с траекторией физического развития. Однако наличие у матери нарушенной толерантности к глюкозе может быть фактором ускорения развития ребенка, в особенности фактором, предрасполагающим к ожирению в дальнейшем. Другими факторами, влияющими на линейный рост, являются различные дефицитные состояния матери во время беременности. A.T. Soliman и соавт. [10] отмечают, что уровень железа в крови матери, а впоследствии и ребенка, в течение беременности и постнатальном периоде играют важную роль в процессах регуляции линейного роста. Железодефицитные состояния у ребенка раннего возраста ассоциированы с задержкой не только линейного роста, но и правильного развития нейрогуморальной регуляции различных систем и органов, в том числе и когнитивное развитие мозговых структур.

Важная роль в регуляции темпов развития организма принадлежит нутритивному статусу. Как описано ранее, гормональная регуляция также зависит от объемов и качества потребляемой организмом пищи. Нарушение роста в итоге является ответом на ограниченную доступность питательных веществ и/или их использование на клеточном уровне. Хотя в прошлом основное внимание уделялось негативным последствиям, связанным с недостаточным потреблением калорий и белков, растет признание той важной роли, которую недостаточность питательных микроэлементов играет в росте и развитии детей [1, 13, 31, 34].

Белки и аминокислоты — основа линейного роста организма. При серьезном уровне белкового дефицита линейный рост, вероятно, прекращается, и резервы организма используются в качестве источников энергии и белка для поддержания жизненно важных функций. Однако на менее тяжелых стадиях можно справиться, просто снизив скорость линейного роста и используя другие компенсирующие механизмы, такие как снижение активности [31, 32, 37]. Авторы систематического обзора по потреблению белка и роста детей в северных странах Европы до полового созревания пришли к выводу, что более высокое потребление белка в младенчестве и раннем детстве убедительно связано с ускоренным ростом и более высоким ИМТ в детстве и, возможно, связано с нежелательным более ранним половым созреванием. Некоторые из исследований [5], цитируемых в поддержку этого, не показали никакой связи между потреблением белка в раннем детстве и ожирением тела в 10 лет, выраженным как процентное содержание жира в организме или ИМТ. При этом K.F. Michaelsen [40] отмечает, что белок материнского молока влияет на рост опосредованно, через ИФР-1 и грелин. Отмечена также связь между избыточным потреблением казеина (коровьего молока) в период с 6 до 24 месяцев и ускорением линейного роста ребенка. В связи с этим активно обсуждаются вопросы о нормах потребления цельномолочных продуктов младенцами [40]. Незаменимые аминокислоты необходимы организму для нормального созревания не только как компоненты белков, но и как регуляторные молекулы в некоторых биохимических процессах. Метионин необходим для реакций одноуглеродного переноса, триптофан является предшественником никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и биосинтеза серотонина, глутамат действует как нейротрансмиттер, а ряд аминокислот

может служить промежуточными метаболитами в различных процессах. Например, показано, что лейцин регулирует рост, пролиферацию и дифференцировку клеток [34].

Относительно потребления жиров в литературе также имеются данные о необходимости контроля за их потреблением в достаточном количестве. В частности, описывается роль омега-3 ненасыщенных жирных кислот в процессах регуляции линейного роста: ускорение роста костей за счет увеличения пролиферации и дифференцировки хондроцитов, а также улучшение показателей плотности и прочности костной ткани [34].

Большое внимание в наше время уделяется вопросам множественной микронутриентной поддержки. Дефицит витамина А, цинка, железа и йода влияют на смертность в возрасте до 5 лет [1, 13, 31]. Микронутриентная поддержка необходима для правильного формирования организма, исследования по введению биодобавок с несколькими микронутриентами в период беременности или лактации в питании матери, а также после 6 месяцев в рационе ребенка не приводит к увеличению линейного роста, а лишь способствует гармоничному развитию как физически, так и психически [13, 31, 34]. Однако опубликованы исследования, доказывающие важную роль правильного рациона питания и множественной микронутриентной поддержки для ускорения физического развития [41].

Обобщая, отметим, что негативные последствия дефицита микро- и макроэлементов варьируют от нарушения иммунитета и повышенного риска инфекционных заболеваний и смерти до замедления роста и умственного развития [1, 13, 29, 31–34].

Значительную роль в формировании питания ребенка играет социально-экономическое окружение. Ссылаясь на ранее описанные механизмы, невозможно упустить тот факт, что некоторые люди живут в бедности и не всегда могут себе позволить достаточное питание. В современном мире прослеживаются тенденции к сокращению распространенности недоедания. Однако нельзя достоверно сказать, что это улучшает ситуацию — одновременно с этим происходит стойкое сохранение существующего неравенства в обществе. Уровень жизни в среднем повышается одновременно для всех людей, проживающих в определенной стране, тем самым недоедание сокращается, но и богатые увеличивают свое благополучие [32, 42]. Общее экономическое состояние государства влияет на уровень здравоохранения в стране и тем самым повышает уровень осведомленности населения о правильном питании. Дети с задержкой развития или дисгармоничной формой акселерации вовремя получают корректировку рациона от специалиста, что приводит к дальнейшим процессам оздоровления нации и стимулированию процессов физического развития детей [29, 32, 33].

Не стоит забывать и про психологические факторы социальной среды. Согласно публикациям S. Baumann и соавт. [29], C. Bredenkamp и соавт. [32], P. Christian и соавт. [33], в обществе сохраняется проблема стагнации физического развития девочек и женщин за счет ущемления их по эстетическим или другим социальным нормам. Для мужской части населения больше распространена дискриминация по сексуальной ориентации или расовой принадлежности. Особенно остро эти процессы активизируются в период полового созревания: в то время как организм уже испытывает стресс от изменений за счет выброса половых гормонов, на него накладывается дополнительный психоэмоциональный стресс давления социума. Дополнительным фактором, влияющим на процессы ФР, могут быть взаимоотношения в семье. Согласно данным K.A. Susiloretni и соавт. [42], благополучие в отношениях между родителями и в семье в целом играют немалую роль в процессах стагнации развития ребенка, в том числе и в процессах линейного роста.

Таким образом, изучение проблем физического развития детей — важная часть будущего человечества. Здоровье человеческой популяции в целом закладывается в период внутриутробного созревания и окончательно формируется в постнатальный период. Нами продемонстрировано, что причины акселерации физического развития многообразны, доля детей с опережающим развитием постоянно увеличивается. Тем самым перед специалистами в области здравоохранения ставится цель своевременной диагностики отклонений ФР и выбора оптимальных подходов к их корректировке. По нашему мнению, детей с опережающим ФР нужно своевременно выявлять уже в раннем периоде жизни, за ними необходимо устанавливать особое динамическое наблюдение с целью профилактики заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем, а также опорно-двигательного аппарата путем коррекции нутритивного статуса, физической активности и других факторов воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Onis M. Child Growth and Development. de Pee S., Taren D., Bloem M. (eds) Nutrition and Health in a Developing World. Nutrition and Health. Humana Press, Cham, 2017: 129–41. DOI: 10.1007/978-3-319-43739-2_6.
2. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Гурова М.М. и др. Практикум по оценке физического развития детей. Учебно-методическое пособие. СПб.:

Сер. Библиотека педиатрического университета; 2021.
3. De Onis M. Update on the implementation of the WHO child growth standards. World Rev Nutr Diet. 2013; 106: 75–82. DOI: 10.1159/000342550.
4. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Килина О.Ю. Методы и методика оценки роста и развития детей. Абакан. 2017.
5. Kløvgaard M., Nielsen N. O., Sørensen T. L. et al. Growth of children in Greenland exceeds the World Health Organization growth charts. Acta Paediatrica. 2018. DOI: 10.1111/apa.14369.
6. Park A. L., Tu K., Ray J. G. Differences in growth of Canadian children compared to the WHO 2006 Child Growth Standards. Paediatr. Perinat. Epidemiol., 2017; 31: 452–62. DOI: 10.1111/ppe.12377.
7. Eiholzer U., Fritz C., Katschnig C. et al. Contemporary height, weight and body mass index references for children aged 0 to adulthood in Switzerland compared to the Prader reference, WHO and neighbouring countries. Annals of Human Biology. 2019. DOI: 10.1080/03014460.2019.1677774.
8. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. Педиатр. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36.
9. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Гладкая В.С. Антропометрические показатели детей 8–14 лет в трёх городах России. Экология человека. 2020; 11: 38–45. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-11-38-45.
10. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M., Adel A. Growth and Growth hormone — Insulin Like Growth Factor-I (GH-IGF-I) Axis in Chronic Anemias. ActaBiomed. 2017; 88(1): 101–11. DOI: 10.23750/abm.v88i1.5744. PMID: 28467344; PMCID: PMC6166184.
11. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. НМИЦ эндокринологии, МЗ РФ. М.; 2017.
12. Couoh L.R. Differences between biological and chronological age-at-death in human skeletal remains: A change of perspective. American Journal of Physical Anthropology. 2017; 163(4): 671–95. DOI: 10.1002/ajpa.23236.
13. Maffei Vincent J., Kim Sangkyu, Blanchard Eugene, IV, Luo Meng et al. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. The Journals of Gerontology. 2017; A 72(11): 1474–82, DOI: 10.1093/gerona/glx042.
14. Грицинская В.Л., Гладкая В.С. Оценка физического развития школьников северных регионов Западной Сибири. Профилактическая медицина. 2022; 25(2): 37–41. DOI: 10.17116/profmed 20222502137.
15. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. Соматометрические показатели школьников Ямало-Ненецкого автономного округа: результаты когортного исследования. Вопросы диетологии. 2021; 11(1): 20–4. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-1-20-24.
16. Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников Санкт-Петербурга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63: (1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70.
17. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(5): 431–7. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1808.
18. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(6): 62–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68.
19. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. Особенности линейного роста школьников с различным уровнем физического развития. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17 (1): 79–83. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-79-83.
20. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. Вариативность динамики соматометрических показателей у школьников с различным нутритивным статусом (лонгитудинальное исследование). Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72.
21. Грицинская В.Л., Цаллагова Р.Б., Макоева Ф.К. Динамика физического развития школьников Санкт-Петербурга: лонгитудинальное исследование. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2020; 8 (186): 93–6. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p92-96.
22. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Тенденции региональных показателей физического развития школьников Санкт-Петербурга. Профилактическая и клиническая медицина. 2019; 1(70): 17–21.
23. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В. и др. Современные подходы к количественной оценке уровня физического, психического и социального здоровья детей и подростков. Пособие для врачей. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2016; 256 (12).
24. Van Wieringen J.C. Secular Growth Changes. In: Falkner F., Tanner J.M. (eds). Human Growth. Springer, Boston, MA, 1978. DOI: 10.1007/978-1-4684-2622-9_16.
25. Небольсина Е.Д. Проблемы акселерации у детей школьного возраста. Новой школе — здоровые дети: Матер. V Всерос. научн.-практ. конф. Воронеж: Научная книга; 2018: 106–8.
26. Giglione E., Lapolla R., Cianfarani S. et al. Linear growth and puberty in childhood obesity: what is new? Minerva Pediatr. Torino. 2021; 73(6): 563–71. DOI: 10.23736/S2724-5276.21.06543-5.
27. Aarestrup J., Bjerregaard L.G., Meyle K.D. et al. Birthweight, childhood overweight, height and growth

and adult cancer risks: a review of studies using the Copenhagen School Health Records Register. Int J Obes (Lond). 2020; 44(7): 1546–60. DOI: 10.1038/s41366-020-0523-9.
28. Запруднов А.М. Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(1): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-7-15.
29. Baumann S., Majeed H., Majeed H. A socioeconomic lens on understanding early childhood linear growth faltering. The Lancet Global Health, 2018; 6(3): e253. DOI: 10.1016/s2214-109x(18)30039-1.
30. Bernstein R.M. Hormones and Human and Nonhuman Primate Growth. Hormone Research in Paediatrics. 2017; 88(1): 15–21. DOI: 10.1159/000476065.
31. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P. et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. Lancet. 2013; 382: 427–51.
32. Bredenkamp C., Buisman L.R., Van de Poel E. Persistent inequalities in child undernutrition: evidence from 80 countries, from 1990 to today. International Journal of Epidemiology. 2014; 43(4): 1328–35. DOI: 10.1093/ije/dyu075.
33. Christian P., Smith E.R. Adolescent Undernutrition: Global Burden, Physiology, and Nutritional Risks. Annals of Nutrition and Metabolism. 2018; 72(4): 316–28. DOI: 10.1159/000488865.
34. Gat-Yablonski G., Yackobovitch-Gavan M., Phillip M. Which dietary components modulate longitudinal growth? Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2017: 20(3): 211–6. DOI: 10.1097/mco.0000000000000364.
35. Kappeler L., Clemessy M., Saget S. et al. Regulation of growth: Epigenetic mechanisms? Annales d'Endocrinologie. 2017; 78(2): 92–5. DOI: 10.1016/j.ando.2017.04.004.
36. Lui J.C., Regulation of body growth by microRNAs. Molecular and Cellular Endocrinology, 2016. DOI: 10.1016/j.mce.2016.10.024.
37. Millward D.J. Nutrition, infection and stunting: the roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. Nutrition Research Reviews. 2017; 30(01): 50–72. DOI: 10.1017/s0954422416000238.
38. Helena C. Bartels, Clare O'Connor, Ricardo Segurado et al. Fetal growth trajectories and their association with maternal and child characteristics. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020; 33(14): 2427–33. DOI: 10.1080/14767058.2018.1554041.
39. Gan X., Xu W., Yu K. Economic Growth and Weight of Children and Adolescents in Urban Areas: A Panel Data Analysis on Twenty-Seven Provinces in China, 1985-2014. Child Obes. 2020; 16(2): 86–93. DOI: 10.1089/chi.2019.0151.
40. Michaelsen K.F. Effect of protein intake from 6 to 24 months on insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels, body composition, linear growth velocity, and linear growth acceleration: what are the implications for stunting and wasting? Food Nutr Bull. 2013; 34(2): 268–71. DOI: 10.1177/156482651303400224.
41. Mahfuz M., Alam M.A., Das S. et al. Daily Supplementation With Egg, Cow Milk, and Multiple Micronutrients Increases Linear Growth of Young Children with Short Stature. J Nutr. 2020; 150(2): 394–403. DOI: 10.1093/jn/nxz253.
42. Susiloretni K.A., Smith E.R. et al. The psychological distress of parents is associated with reduced linear growth of children: Evidence from a nationwide population survey. PLoS One. 2021; 16(10): e0246725. DOI: 10.1371/journal.pone.0246725.

REFERENCES

1. De Onis M. Child Growth and Development. de Pee S., Taren D., Bloem M. (eds) Nutrition and Health in a Developing World. Nutrition and Health. Humana Press, Cham, 2017: 129–41. DOI: 10.1007/978-3-319-43739-2_6.
2. Novikova V.P., Gricinskaya V.L., Gurova M.M. i dr. Praktikum po ocenke fizicheskogo razvitiya detej. [Workshop on assessing the physical development of children]. Uchebno-metodicheskoe posobie, Sankt-Peterburg, Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta; 2021. (in Russian)
3. De Onis M. Update on the implementation of the WHO child growth standards. World Rev Nutr Diet. 2013; 106: 75–82. DOI: 10.1159/000342550.
4. Gladkaya V.S., Gricinskaya V.L., Galaktionova M.Yu, Kilina O.Yu. Metody i metodika ocenki rosta i razvitiya detej. [Methods and techniques for assessing the growth and development of children: textbook]. Abakan. 2017. (in Russian)
5. Kløvgaard M., Nielsen N. O., Sørensen T. L. et al. Growth of children in Greenland exceeds the World Health Organization growth charts. Acta Paediatrica. 2018. DOI: 10.1111/apa.14369.
6. Park A.L., Tu K., Ray J.G. Differences in growth of Canadian children compared to the WHO 2006 Child Growth Standards. Paediatr. Perinat. Epidemiol., 2017; 31: 452–62. DOI: 10.1111/ppe.12377.
7. Eiholzer U., Fritz C., Katschnig C. et al. Contemporary height, weight and body mass index references for children aged 0 to adulthood in Switzerland compared to the Prader reference, WHO and neighbouring countries. Annals of Human Biology. 2019. DOI: 10.1080/03014460.2019.1677774.
8. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Fizicheskoe razvitie detej Sankt-Peterburga: k diskussii o metodah ocenki. [Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation]. Pediatr (St. Petersburg). 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36. (in Russian)

9. Gricinskaya V.L., Novikova V.P., Gladkaya V.S. Antropometricheskie pokazateli detej 8–14 let v tryoh gorodah Rossii. [Anthropometric characteristics of 8–14 years old children in three Russian cities]. Ekologiya cheloveka. 2020; 11: 38–45. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-11-38-45. (in Russian)
10. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M., Adel A. Growth and Growth hormone — Insulin Like Growth Factor-I (GH-IGF-I) Axis in Chronic Anemias. ActaBiomed. 2017; 88(1): 101–11. DOI: 10.23750/abm.v88i1.5744. PMID: 28467344; PMCID: PMC6166184.
11. Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryaeva T.Yu. Ocenka fizicheskogo razvitiya detej I podrostkov. Metodicheskie rekomendacii. [Assessment of physical development of children and adolescents. Methodological recommendations]. NMIC endokrinologii, MZ RF. Moskva; 2017. (in Russian)
12. Couoh L.R. Differences between biological and chronological age-at-death in human skeletal remains: A change of perspective. American Journal of Physical Anthropology. 2017; 163(4): 671–95. DOI: 10.1002/ajpa.23236.
13. Maffei Vincent J., Kim Sangkyu, Blanchard Eugene, IV, Luo Meng et al. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. The Journals of Gerontology. 2017; A 72(11): 1474–82, DOI: 10.1093/gerona/glx042.
14. Gricinskaya V.L., Gladkaya V.S. Ocenka fizicheskogo razvitiya shkol'nikov severnyh regionov Zapadnoj Sibiri. [Assessment of the physical development of schoolchildren in the northern regions of Western Siberia]. Profilakticheskaya medicina. 2022; 25(2): 37–41. DOI: 10.17116/profmed20222502137. (in Russian)
15. Gricinskaya V.L., Novikova V.P., Havkin A.I. Somatometricheskie pokazateli shkol'nikov Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga: rezul'taty kogortnogo issledovaniya. [Somatometric parameters of schoolchildren of the Yamal-Nenets autonomous area: results of a cohort study]. Voprosy dietologii. 2021; 11(1): 20–4. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-1-20-24. (in Russian)
16. Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L Somatometricheskie pokazateli fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga. [Somatometric physical development indicators of school children in Saint-Petersburg city]. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2018; 63:(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70. (in Russian)
17. Kildiyarova R.R. Assessing physical development of children with percentile diagrams. Current Pediatrics. 2017; 16(5): 431–7. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1808. (in Russian)
18. Kildiyarova R.R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017; 62(6): 62–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68. (in Russian)
19. Gricinskaya V.L., Novikova V.P., Havkin A.I. Osobennosti linejnogo rosta shkol'nikov s razlichnym urovnem fizicheskogo razvitiya. [Features of linear growth of pupils with different levels of physical development]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2022; 17(1): 79–83. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-79-83. (in Russian)
20. Gricinskaya V.L., Novikova V.P., Havkin A.I. Variativnost' dinamiki somatometricheskih pokazatelej u shkol'nikov s razlichnym nutritivnym statusom (longitudinal'noe issledovanie). [Variability of dynamics of somatometric parameters in schoolchildren with various nutritive status (longitudinal study]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2020; 15(5): 68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72. (in Russian)
21. Gricinskaya V.L., Callagova R.B., Makoeva F.K. Dinamika fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga: longitudinal'noe issledovanie. [Dynamics of physical development of St. Petersburg schools: longitudinal study]. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2020; 8 (186): 93–6. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p92-96. (in Russian)
22. Gricinskaya V.L., Novikova V.P. Tendencii regional'nyh pokazatelej fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga. [Trends of regional indicators of physical development of children in St. Petersburg]. Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina. 2019; 1(70): 17–21. (in Russian)
23. Setko N.P., Setko A.G., Bulycheva E.V. et al. Sovremennyye podkhody k kolichestvennoy otsenke urovnya fizicheskogo, psikhicheskogo i sotsial'nogo zdorov'ya detey i podrostkov. [Modern approaches to quantifying the level of physical, mental and social health of children and adolescents.] Posobie dlya vrachej. Rossijskaya Akademiya Estestvoznaniya. M.: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniya. 2016. (in Russian).
24. Van Wieringen J.C. Secular Growth Changes. In: Falkner F., Tanner J.M. (eds). Human Growth. Springer, Boston, MA, 1978. DOI: 10.1007/978-1-4684-2622-9_16.
25. Nebolsina E.D., Kartisheva S.I., Goncharova I.G. Problemy akseleratsii u detey shkol'nogo vozrasta. [Acceleration problems in school-age children.] Novoj shkole — zdorovye deti: materialy V Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii, Voronezh, 26–27 oktyabrya 2018 goda. Voronezh: Nauchnaya kniga. 2018: 106–8. (in Russian)
26. Giglione E., Lapolla R., Cianfarani S. et al. Linear growth and puberty in childhood obesity: what is new? Minerva Pediatr. Torino. 2021; 73(6): 563–71. DOI: 10.23736/S2724-5276.21.06543-5.
27. Aarestrup J., Bjerregaard L.G., Meyle K.D. et al. Birthweight, childhood overweight, height and growth and adult cancer risks: a review of studies using the Copenhagen School Health Records Register. Int

J Obes (Lond). 2020; 44(7): 1546–60. DOI: 10.1038/s41366-020-0523-9.
28. Zaprudnov A.M. Pediatric gastroenterology: Formation, development, prospects for studies. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016; 61(1): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-7-15. (in Russian)
29. Baumann S., Majeed H., Majeed H. A socioeconomic lens on understanding early childhood linear growth faltering. The Lancet Global Health, 2018; 6(3): e253. DOI: 10.1016/s2214-109x(18)30039-1.
30. Bernstein R.M. Hormones and Human and Nonhuman Primate Growth. Hormone Research in Paediatrics. 2017; 88(1): 15–21. DOI: 10.1159/000476065.
31. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P. et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. Lancet. 2013; 382: 427–51.
32. Bredenkamp C., Buisman L.R., Van de Poel E. Persistent inequalities in child undernutrition: evidence from 80 countries, from 1990 to today. International Journal of Epidemiology. 2014; 43(4): 1328–35. DOI: 10.1093/ije/dyu075.
33. Christian P., Smith E.R. Adolescent Undernutrition: Global Burden, Physiology, and Nutritional Risks. Annals of Nutrition and Metabolism. 2018; 72(4): 316–28. DOI: 10.1159/000488865.
34. Gat-Yablonski G., Yackobovitch-Gavan M., Phillip M. Which dietary components modulate longitudinal growth? Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2017: 20(3): 211–6. DOI: 10.1097/mco.0000000000000364.
35. Kappeler L., Clemessy M., Saget S. et al. Regulation of growth: Epigenetic mechanisms? Annales d'Endocrinologie. 2017; 78(2): 92–5. DOI: 10.1016/j.ando.2017.04.004.
36. Lui J.C., Regulation of body growth by microRNAs. Molecular and Cellular Endocrinology, 2016. DOI: 10.1016/j.mce.2016.10.024.
37. Millward D.J. Nutrition, infection and stunting: the roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. Nutrition Research Reviews. 2017; 30(01): 50–72. DOI: 10.1017/s0954422416000238.
38. Helena C. Bartels, Clare O'Connor, Ricardo Segurado et al. Fetal growth trajectories and their association with maternal and child characteristics. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020; 33(14): 2427–33. DOI: 10.1080/14767058.2018.1554041.
39. Gan X., Xu W., Yu K. Economic Growth and Weight of Children and Adolescents in Urban Areas: A Panel Data Analysis on Twenty-Seven Provinces in China, 1985-2014. Child Obes. 2020; 16(2): 86–93. DOI: 10.1089/chi.2019.0151.
40. Michaelsen K.F. Effect of protein intake from 6 to 24 months on insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels, body composition, linear growth velocity, and linear growth acceleration: what are the implications for stunting and wasting? Food Nutr Bull. 2013; 34(2): 268–71. DOI: 10.1177/156482651303400224.
41. Mahfuz M., Alam M.A., Das S. et al. Daily Supplementation With Egg, Cow Milk, and Multiple Micronutrients Increases Linear Growth of Young Children with Short Stature. J Nutr. 2020; 150(2): 394–403. DOI: 10.1093/jn/nxz253.
42. Susiloretni K.A., Smith E.R. et. al. The psychological distress of parents is associated with reduced linear growth of children: Evidence from a nationwide population survey. PLoS One. 2021; 16(10): e0246725. DOI: 10.1371/journal.pone.0246725.

 ISSN 2221-2582

УДК 616.248-07-085-053.2+614.2/.4+616-056.52-092-08+616.379-008.64

ФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

© Екатерина Эдуардовна Журавская[1], Алина Михайловна Москалюк[2], Наталья Васильевна Гончар[2, 3], Федор Петрович Романюк[2]

[1] Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины. 199004, Санкт-Петербург, 2-я линия В.О., 47
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47
[3] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Контактная информация:
Наталья Васильевна Гончар — д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и неонатологии; ведущий научный сотрудник; заслуженный врач РФ. E-mail: nvgonchar@yandex.ru

Поступила: 03.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. Бронхиальная астма (БА) у детей — распространенное гетерогенное заболевание с хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Среди факторов, способствующих утяжелению БА, на одном из первых мест стоит ожирение, представляющее гетерогенную группу наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Дети с БА на фоне ожирения отличаются неконтролируемым или трудно контролируемым течением заболевания и, соответственно, низким качеством жизни. Коморбидность БА и ожирения обусловлена рядом общих экзогенных и эндогенных патогенетических факторов. Тучно-астматический фенотип у детей может сочетаться с атопией, инсулинорезистентностью, дислипидемией, иметь раннее или позднее начало в онтогенезе. Лечение больных БА с ожирением проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по БА, специфическая терапия данного фенотипа отсутствует. Идентификация БА с ожирением у детей имеет решающее значение для лечения, поскольку для повышения его эффективности необходим своевременный мультидисциплинарный подход, что демонстрирует приведенный клинический случай.

Ключевые слова: *бронхиальная астма; ожирение; тучно-астматический фенотип; дети; патогенез; клиническая картина; лечение.*

PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH OBESITY

© Ekaterina E. Zhuravskaya[1], Alina M. Moskaluk[2], Natalya V. Gonchar[2, 3], Fedor P. Romanyk[2]

[1] Children's City Hospital No. 2 of St. Mary Magdalene. 199004, Saint-Petersburg, 2nd line V.O., 47
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47
[3] Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases. 197022, Saint-Petersburg, st. Professor Popov, 9

Contact information:
Natalya V. Gonchar — MD, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology; Leading Researcher; Honored Doctor of the Russian Federation. E-mail: nvgonchar@yandex.ru

Received: 03.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. Bronchial asthma (BA) in children is a common heterogeneous disease with chronic airway inflammation, the presence of respiratory symptoms such as whistling wheezing, shortness of breath, chest congestion and cough, which vary in time and intensity, and manifest together with variable airway obstruction. Among the factors contributing to BA weighting, one of the first places is obesity, which represents a heterogeneous group of inherited and acquired diseases associated with excessive accumulation of adipose tissue in the body. Children with BAD against a background of obesity are characterized by an uncontrollable or difficult to control course of the disease and a correspondingly low quality of life. The comorbidity of BA and obesity is due to a number of common exogenous and endogenous pathogenetic factors. The obese-asthmatic phenotype in children can be combined with atopy, insulin resistance, dyslipidemia, have an early or late onset in ontogenesis. Treatment of patients with BA with obesity is carried out in accordance with clinical recommendations for BA, there is no specific therapy of this phenotype. Identification of BA with obesity in children is crucial for treatment, since a timely multidisciplinary approach is needed to increase its effectiveness, as demonstrated by the above clinical case.

Key words: *bronchial asthma; obesity; obese-asthmatic phenotype; children; pathogenesis; clinical picture; treatment.*

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — весьма распространенное гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди, кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1, 2].

Согласно отчету Глобальной сети астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 339,4 млн человек во всем мире страдают БА. По данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, в РФ распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [3], а среди детей и подростков — около 10% [4]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) США, в 2017 г. 25,2 млн (7,9%) человек страдали БА; из них 6,2 млн (8,4%) — дети, среди которых 4,4% — пациенты в возрасте до 4 лет; 8,8% — от 5 до 14 лет; 11,1% — от 15 до 17 лет; показатель смертности детей от БА составил 2,5 на 1 млн [5].

Среди факторов, способствующих утяжелению течения БА, в настоящее время на одном из первых мест стоит ожирение, представляющее гетерогенную группу наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [6, 7]. Глобальный доклад о питании Всемирной организации здравоохранения 2018 г. показал, что 40 млн детей в возрасте до 5 лет и 330 млн детей в возрасте 5–19 лет в 2016 г. имели избыточный вес или ожирение [8]. Исследования показывают, что в последние сорок лет среди детей и подростков распространенность ожирения заметно увеличилась: у девочек с 0,7 до 5,6%, а у мальчиков с 0,9 до 7,8% [9].

При этом оказывается, что ожирение у детей в 23–27% случаев сопутствует БА [10]. Дети с ожирением, как правило, имеют повышенную степень тяжести БА [11–13], более слабый контроль над заболеванием и более низкое качество жизни [14]. У детей с избыточной массой тела и ожирением, страдающих БА, наблюдалась пониженная реакция на ингаляционные кортикостероиды, что приводило к увеличению курсов преднизолона и частым обострениям от средней до тяжелой степени тяжести [15]. Более того, дети с ожирением, госпитализированные по поводу приступов БА, более длительное время пребывали в стационаре, и у них повышался риск подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких [12].

ФАКТОРЫ КОМОРБИДНОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ

Сочетание БА и ожирения может быть связано с общими патогенетическими факторами [16, 17], среди которых в порядке значимости выделяют следующие.

Факторы окружающей среды — воздействие загрязнителей воздуха [18, 19]; курение табака матерью при беременности, пассивное курение детей [20]; питание с высоким уровнем потребления обработанных пищевых продуктов и насыщенных жирных кислот [21], а также дефицит витамина D [22].

Генетические факторы. Показана взаимосвязь между ожирением и генами, влияющими на манифестацию БА, включая ген *PRKCA* (протеинкиназа С альфа), ассоциированного с развитием аденом гипофиза и контролирующего трансмембранную передачу сигнала; ген *LEP* (продукт гена — белок лептин секретируется белыми адипоцитами в кровоток, играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза); ген *ADRB3* (ген бета-3 адренергического рецептора, который находится главным образом в жировой ткани, участвует в регуляции липолиза и термогенеза) [23–28]. Исследования L. Wang и соавт. позволили в двух независимых выборках идентифицировать общий одиночный нуклеотидный полиморфизм (SNP) в локусе 17q21, связанный с БА только у пациентов с более высоким индексом массы тела (ИМТ) [26]. D. Rastogi и соавт. описали значительные изменения метилирования ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови у детей с ожирением и БА [29]. F. Ahangari и соавт. обнаружили в исследованиях на мышах и людях экспрессию гена хитиназа-3-подобного белка 1 (CHI3L1), индуцируемую гиперлипидной диетой; экспрессия гена связана с иммунным ответом Th2-типа [30, 31].

Рост легких. В последнее время все больше внимания уделяется *дизанапсису* — феномену, характеризующемуся несоответствием повышенной степени развития паренхимы легкого относительно калибра дыхательных путей, что приводит к нормальному $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду) и высокой ФЖЕЛ (форсированная жизненная ёмкость лёгких) с последующим снижением соотношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ и обструкцией дыхательных путей [32]. Исследования на педиатрических пациентах, несмотря на их немногочисленность, подтверждают гипотезу о том, что дизанапсис может иметь значение в уменьшении воздушного потока у детей, страдающих БА с ожирением, и приводить к снижению реакции дыхательных путей на лекарственные средства [31].

Микробиом. Появляется интерес к возможной роли нарушений микробиома в ассоциации ожирения и БА. Высвобождение защитных метаболитов определенными индигенными представителями микробиома, в частности ненасыщенных жирных кислот, триптофана и полисахаридов, способно

предотвратить развитие атопических заболеваний [33]. Установлено, что ожирение вызывает изменение микробиоты кишечника за счет снижения соотношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes*, и это приводит к таким изменениям метаболома, которые потенцируют развитие БА. Кроме того, нарушение состава микробиоты кишечника может оказывать плейотропное действие генов на чувствительность к инсулину, изменения в иммунной системе и микроциркуляции легких [34, 35]. Связь между микробиотой кишечника и БА, связанной с ожирением, подтверждается влиянием микробиоты на иммунный ответ через изменения индукции IL-17A (интерлейкин, высвобождаемый клетками Th-17) [36, 37]. Т-хелперы-17 участвуют в развитии БА нейтрофильного типа (нейтрофильное воспаление связывают с развитием бронхиальной гиперчувствительности и ремоделированием дыхательных путей у пациентов с неатопической формой БА). Высокие уровни содержания Th17-клеток были обнаружены в мокроте пациентов с ожирением и БА. Показано, что диета с высоким содержанием жиров может воздействовать на микробиоту кишечника, увеличивая экспрессию интерлейкина 17A [34].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Синдром сочетания ожирения и БА сложен и многогранен, большая часть доказательств указывает на неэозинофильные воспалительные механизмы и часто проявляется выраженными респираторными симптомами [20]. Ожирение смещает клетки CD4-хелперы в сторону дифференцировки Т-хелперов 1-го типа, что связано с развитием стероидорезистентной формы БА [38]. В этом процессе задействованы дополнительные врожденные иммунные ответы, включающие Т-хелперы-17 и ILC (врожденные лимфоидные клетки). Уникально то, что именно ILC типа 3 (ILC3), экспрессирующие как интерлейкин-17 (ИЛ-17), так и интерлейкин-22 (ИЛ-22), связаны с фенотипом БА, сочетанной с ожирением [24].

Показано также, что интерлейкин-6 (ИЛ-6) вызывает системное воспаление в подгруппе пациентов с тяжелой БА, страдающих ожирением [39]. Эти исследования позволили установить, что ИЛ-17, ИЛ-22 и ИЛ-6, а не цитокины Т-хелперов 2-го типа, могут иметь клиническое значение у пациентов с ожирением и тяжелой БА [40].

Жировая ткань в настоящее время рассматривается как активный эндокринный орган, вырабатывающий множество биологически активных молекул — адипокинов (адипоцитокинов), которые обладают как про-, так и противовоспалительными эффектами. С увеличением ИМТ наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и, наоборот, с потерей массы тела — их снижение [41]. В жировой ткани при избыточной массе тела выявлено смещение баланса от преобладания M_2-макрофагов, осуществляющих протекцию адипоцитов от воспаления, к увеличению числа M_1-макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины [42]. У девочек и взрослых женщин высокий уровень специфического маркера активации макрофагов sCD163 часто ассоциирован с низким контролем БА, сочетанной с абдоминальным ожирением [43].

Лептин жировой ткани является мощным провоспалительным адипокином, вызывает активацию нейтрофилов, базофилов и эозинофилов, дендритных клеток, увеличивает выживаемость этих клеток, стимулирует выработку воспалительных цитокинов и хемотаксис, повышает иммунную активность, модулируя число и функции Т-клеток, способствует пролиферации Т-хелперов-1 и Т-хелперов-17 [44]. В исследовании *in vivo* в поврежденной легочной ткани наблюдалось повышение уровня лептина, а его экзогенное введение усиливало выраженность легочной нейтрофилии у мышей с бактериальной пневмонией и у здоровых особей. *In vitro* нейтрофилы активно мигрировали в направлении лептина как на мышиных моделях, так и в исследованиях с участием человека [45]. В период внутриутробного развития лептин играет значимую роль в развитии легочной ткани. Экспрессия рецепторов лептина обнаружена в легких, а также получены данные, что инкубация изолированных клеток легочной ткани в присутствии лептина стимулировала включение холина в ненасыщенный фосфатидилхолин. Так, было доказано, что лептин стимулирует продукцию эпителиальными клетками фосфолипидов, входящих в состав легочного сурфактанта, и участвует в регуляции созревания легочной ткани плода [46]. В исследовании J. Eising и соавт. показана отрицательная связь высокой концентрации лептина в плазме с $ОФВ_1$ независимо от количества жировой ткани у здоровых детей: при увеличении лептина на 10% $ОФВ_1$ уменьшалась на 5,7 мл, а после поправки на массу тела повышение уровня лептина было ассоциировано со снижением $ОФВ_1$ на 11,4 мл [46]. На основании полученных данных сделан вывод, что лептин влияет на функционирование дыхательной системы [41]. Противоположно лептину адипонектин обладает противовоспалительными свойствами: ингибирует действие провоспалительных молекул на различные типы иммунных клеток, индуцирует синтез противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, в то же время фактор некроза опухоли альфа (ФНОα) и ИЛ-6 ингибируют экспрессию мРНК адипонектина в адипоцитах [47, 48].

Известно о влиянии половых гормонов на ожирение и течение БА. Эпидемиологические исследования у взрослых выявили более высокую распространенность БА у женщин, чем у мужчин, что, вероятно, связано с уровнем циркулирующего эстрогена. Подобная картина распространенности БА была выявлена в популяции бразильских подростков в возрасте 12–17 лет [49]. Показано, что повышение ИМТ до уровня избыточной массы тела или ожирения у девочек в препубертатном и пубертатном возрасте связано с повышенным риском развития свистящего дыхания и БА в возрасте 13 лет, чего не наблюдалось у мальчиков [50]. Эстрогены могут воздействовать на функцию легких, способствуя высвобождению ИЛ-4 и ИЛ-13 из мононуклеарных клеток периферической крови, двух основных цитокинов профиля Т-хелперов 2-го типа, участвующих в развитии атопии и гиперреактивности дыхательных путей [51]. Прогестерон обладает способностью усиливать бронхиальную эозинофилию и повышать реактивность бронхов [52]. Выработка половых гормонов у девочек пубертатного и постпубертатного возраста способствует отложению подкожного жира, представляющего собой основной источник лептина, способного усугублять воспаление дыхательных путей [53].

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА «БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ОЖИРЕНИЕМ»

Тучно-астматический фенотип и атопия. Данные исследований взаимосвязи атопии и ожирения противоречивы. E.M. Taveras и соавт. показали, что у детей в возрасте от 1 до 3 лет высокая степень ожирения повышала вероятность рецидива эпизодов бронхообструкции на 46%, но ожирение не увеличивало риск развития атопической формы БА [54]. Изучалась связь ИМТ и уровня фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), служащего косвенным параметром эозинофильного воспаления бронхов. В ряде исследований выявлялась более низкая концентрация FeNO у астматиков с ожирением, чем у астматиков с нормальным ИМТ [55, 56], в то время как в других исследованиях не было обнаружено данных различий [57]. Имеются доказательства взаимодействия атопии и дислипидемии, которое способствует развитию БА. В исследовании у подростков в возрасте 16–18 лет, страдающих БА, риск низкого уровня циркулирующих липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) был в два раза выше, чем у их здоровых сверстников. Эта корреляция была более очевидной, если снижение уровня ЛПВП отмечалось в пубертатный период и имелась сопутствующая IgE-сенсибилизация [58]. Таким образом, было показано, что низкая концентрация ЛПВП, часто встречающаяся у лиц с ожирением, может предрасполагать к возникновению БА, если она сочетается с наличием атопии.

Тучно-астматический фенотип и резистентность к инсулину. Инсулин играет ключевую роль в регуляции функции и развитии легких. При изучении распространенности инсулинорезистентности (ИР) среди детей, страдающих БА, была обнаружена отрицательная корреляция ИР с функцией легких независимо от ИМТ и ожирения [49]. Полагают, что ИР способствует развитию воспалительного фона Т-хелперов 1-го типа за счет продукции многих цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНОα [59]. Компенсаторная гиперинсулинемия, вызванная резистентностью к инсулину, ингибирует пресинаптические мускариновые рецепторы-M_2, повышая реактивность бронхов [60]. Следовательно, эффект инсулина может быть подобен эффекту лептина, определяя снижение соотношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ неатопическим механизмом. Так, J. Sánchez Jiménez и соавт. обнаружили, что резистентность к инсулину коррелирует с окружностью талии и атопией, демонстрируя, что ИР является фактором риска аллергической БА у детей и подростков с ожирением [61].

Тучно-астматический фенотип и дислипидемия. Результаты исследований корреляции дислипидемии и БА противоречивы [62]. Метаболические пути, связывающие холестерин и функцию легких, до конца не изучены. Однако экспериментальные исследования показали, что высокое содержание общего холестерина ухудшает синтез, состав и функцию сурфактанта, в то время как молекулы ЛПВП служат основным источником антиоксидантного витамина Е для клеток альвеолярного эпителия II типа, способствуют выработке сурфактанта и росту легочных фибробластов [62]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой патологическое состояние, при котором наблюдается отложение жира в печени с последующим развитием хронического гепатоцеллюлярного воспаления и цирроза [63]. НАЖБП в настоящее время стала наиболее распространенным хроническим заболеванием печени не только у взрослых, но и у детей. Показана сильная корреляция НАЖБП, ИМТ, ИР, дислипидемии и БА у детей [64]. Взаимосвязь между дислипидемией и развитием БА трудно понять, поскольку существует множество факторов (пищевой рацион, этническая принадлежность, пол, возраст), которые могут влиять на данный патологический механизм.

Фенотипы бронхиальной астмы с ожирением с ранним началом и поздним началом. Фенотип БА с ожирением с ранним началом отличается атопической природой и манифестацией в возрасте до 12 лет, что сопровождается эозинофильной инфильтрацией дыхательных путей и последующим

высоким уровнем FeNO [65]. Повышенный уровень IgE, снижение функции дыхательных путей, гиперреактивность бронхов и плохой контроль над заболеванием очень типичны для этого фенотипа; ожирение может играть осложняющую роль; пациенты мужского и женского пола страдают в равной степени [66].

Фенотип БА с ожирением с поздним началом характеризуется отсутствием признаков атопии и манифестацией после 12 лет. Пациенты с «поздним» фенотипом — обычно девочки. При данном фенотипе БА с ожирением наблюдается минимальная обструкция дыхательных путей и менее выраженная гиперреактивность бронхов с лучшим контролем заболевания и более низкой тяжестью симптомов, чем при БА с ожирением и ранним началом [67]. Фенотип БА с ожирением с поздним началом имеет низкий профиль Т-хелперов 2-го типа с преобладающей нейтрофильной инфильтрацией, низкий уровень IgE и низкую степень эозинофильной инфильтрации [68]. Оба фенотипа БА с ожирением характеризуются более тяжелым течением с большим количеством обострений и худшим контролем симптомов, чем у пациентов с БА и нормальными значениями ИМТ [67].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Немедикаментозная терапия. Одним из основных методов лечения БА, связанной с ожирением, является снижение массы тела, что улучшает течение заболевания, особенно в отношении легочной функции [69]. Большое значение имеет «семейное вмешательство», которое заключается в сочетании подходов к здоровому образу жизни, включая диетотерапию, коррекцию пищевого поведения, увеличение физической активности, снижение малоподвижной деятельности, и способствует продуктивному сотрудничеству врача с пациентом. Сообщалось, что снижение массы тела даже на 5–10% может привести к заметному улучшению течения БА [70]. При этом не следует забывать, что физическая нагрузка одновременно является частым триггером бронхообструкции. Именно поэтому дети и подростки с диагнозом «БА с ожирением» могут самостоятельно ограничивать свою физическую активность в повседневной жизни.

Медикаментозная терапия. Лечение детей с БА с ожирением проводится в соответствии с современными клиническими рекомендациями по БА [1]. Следует отметить, однако, что в этой группе пациентов наблюдается сниженный ответ на лечение и более плохой контроль над заболеванием. Согласно клиническим рекомендациям «Ожирение у детей», использование фармакотерапии (лираглутид и орлистат) у детей и подростков с ожирением целесообразно после 12-летнего возраста при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее года [71].

Получены доказательства потенциальной связи дефицита витамина D, риска развития ожирения и БА. Обнаружено, что дети с ожирением и БА и сопутствующим дефицитом витамина D имели более низкие показатели $ОФВ_1$, ОЕЛ (общая емкость легких) и ФОЕ (функциональная остаточная емкость) по сравнению с детьми с ожирением и нормальным уровнем витамина D [72]. Дети с БА, получавшие витамин D в течение двух месяцев, демонстрировали лучший контроль над заболеванием по сравнению с детьми, которые не принимали витамин D [73, 74]. Известно, что витамин D приводит к иммуномодулирующим эффектам, может позитивно влиять на микробиоту кишечника и уменьшать риск развития БА [75]. Кроме того, витамин D обладает противовоспалительными свойствами, по этой причине он может играть роль в контроле неатопической БА [76].

Хирургические методы лечения ожирения (бариатрическая хирургия) могут быть рекомендованы подросткам с морбидным ожирением только при наличии определенных показаний [77–79].

Приводим клинический случай тяжелой формы фенотипа БА с ожирением у пациента подросткового возраста.

Пациент Я., 17 лет, поступил в ДГБ № 2 Святой Марии Магдалины в плановом порядке для очередного введения иммунобиологического препарата омализумаб (ксолар).

Анамнез. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. На первом году жизни кожных проявлений пищевой, лекарственной аллергии не отмечалось. В 1,5 года перенес острый бронхит, в 1 год 8 месяцев — обструктивный бронхит. В мае 2007 г. (в возрасте 3 года) диагностирована БА. С 4 лет наблюдается на аллергологическом отделении ДГБ № 2 Святой Марии Магдалины. Провоцирующие факторы: стрессовые ситуации, плач, смех, холодный воздух, резкие запахи. Отмечается сниженная толерантность к физической нагрузке. Ухудшение состояния весной в сочетании с нарастанием симптомов аллергического ринита. Обострения затяжные, длительно сохраняется кашель. В ходе наблюдения уровень общего IgE имел тенденцию к повышению — 150 МЕ/мл, при проведении кожного тестирования выявлена минимальная бытовая и пыльцевая сенсибилизация. С 4 лет наблюдается эндокринологом, с диагнозом конституционально-экзогенное ожирение 1–2 степени, в дальнейшем — ожирение 3 степени. Длительно по-

лучал комбинированную базисную терапию высокими дозами ингаляционных стероидов в сочетании с пролонгированными β_2-агонистами: салметерол + флутиказон (серетид) 50 мкг/250 мкг 2 раза в день в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст (сингуляр) в дозе 5 мг в сутки. Эффект терапии был положительным, но недостаточным. Учитывая тяжелое течение БА, недостаточную эффективность стандартной терапии высокими дозами ингаляционных стероидов в сочетании с пролонгированными адреномиметиками и рецепторными антагонистами лейкотриенов, сопутствующую патологию (высокая степень ожирения) ребенку в июле 2015 г. (в возрасте 11 лет) была начата терапия иммунобиологическим препаратом омализумаб (ксолар). Необходимая доза — 150 мг, 1 раз в месяц. Динамика состояния положительная, но полной стабилизации состояния достичь не удавалось. С января 2017 г. (в возрасте 13 лет) базисную терапию изменили, назначили ингаляционный стероид в сочетании с пролонгированным β_2-агонистом: формотерол + будесонид (форадил комби) 12 мкг/400 мкг (1200 мкг/сут по будесониду) и сингуляр. Были попытки снижения дозы будесонида, перехода на серетид, но неудачно. Часто требовалась небулайзерная терапия (ингаляции беродуала и пульмикорта в связи с эпизодами кашля и снижения показателей пиковой скорости выдоха по данным пикфлоуметрии (ПФМ)). В ноябре 2019 г. (в возрасте 15 лет) дополнительно к форадилу комби был назначен м-холиноблокатор длительного действия — тиотропия бромид (спирива респимат) в качестве базисного препарата. Спирива респимат получает с января 2020 г., доза будесонида не менялась (1200 мкг/сут). Курсы мометазона фуроата (назонекс) по поводу обострений аллергического ринита проводятся по 2 недели весной и осенью. Клинически был стабилен. Сохранялись минимальные нарушения бронхиальной проходимости по данным спирометрии. Последнее обострение БА осенью 2020 г., получал небулайзерную терапию с дальнейшим переходом на базисную терапию: форадил комби 12 мкг/400 мкг 2 раза в день и спирива респимат 5 мкг в день.

Данные осмотра при поступлении в стационар: состояние средней тяжести по заболеванию. Самочувствие не страдает. Вес — 91 кг, рост — 168,5 см, ИМТ — 32,05 (SDS=2,54), что соответствует ожирению легкой степени тяжести. Телосложение правильное. Кожные покровы смуглые, чистые, удовлетворительной влажности, без сыпи. Слизистые оболочки чистые, влажные. ЧД — 18 в минуту. Перкуторно над легкими определяется коробочный звук. Дыхание жесткое, неравномерное, в нижних отделах ослаблено, хрипов нет. ЧСС — 66 в минуту. АД — 120/80 мм рт.ст., $SatO_2$ — 99%. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные. Перкуторно границы сердца не изменены. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. ФВД — в пределах нормы ($ОФВ_1$ — 3,83 л; 113,6%; ФЖЕЛ — 5,91 л; 145,2%), проба с формотеролом положительная.

Пациенту введен омализумаб (ксолар) 150 мг, введение без нежелательных реакций. Рекомендована базисная терапия: ингаляции форадила комби 12 мкг/400 мкг 2 раза в день и спирива респимат 5 мкг в день.

Данный клинический случай демонстрирует течение тяжелой формы БА у пациента с ожирением, трудность подбора базисной терапии и постепенное достижение контроля над заболеванием, сопровождавшегося уменьшением тяжести ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и БА имеют общие патогенетические факторы, однако их сложные взаимодействия до сих пор плохо изучены. Идентификация фенотипа БА, сочетанной с ожирением, имеет решающее значение для начала лечения, поскольку для его эффективности необходим своевременный мультидисциплинарный подход. Специфическая терапия фенотипа БА с ожирением отсутствует. Помимо контроля и управления БА на основе оценки и устранения модифицируемых факторов, образ жизни пациентов с ожирением должен быть оптимизирован с помощью мероприятий, направленных на поощрение физической активности и здорового питания. Пошаговый подход с участием специалистов различного профиля (прежде всего, аллергологов и эндокринологов) на всех этапах ведения пациентов может иметь решающее значение для достижения оптимального контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012021-h5224476.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of COPD. 2014; 9: 963–74.
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. IV издание. М.; 2012.
5. Centers for Disease Control and Prevention, Asthma Data http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.

6. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика; 2014.
7. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. Проблемы Эндокринологии. 2015; 2: 39–45.
8. Global Nutrition Report Shining a Light to Spur Action on Nutrition 2018. World Health Organization. https://reliefweb.int/report/world/2018-global-nutrition-report-shining-light-spur-action-nutrition.
9. Bentham J., Di Cesare M., Bilano V. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017; 390: 2627–42.
10. Lang J.E., Bunnell H.T., Hossain J. et al. Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. Pediatrics 2018; 142(6): 1038–50.
11. Ahmadizar F., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. Eur Respir J. 2016; 48: 1063–73.
12. Okubo Y., Nochioka K., Hataya H. et al. Burden of obesity on pediatric in patients with acute asthma exacerbation in the United States. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016; 4: 1227–31.
13. Aragona E., El-Magbri E., Wang J. et al. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus. Hosp Pediatr. 2016; 6: 211–8.
14. Borrell L.N., Nguyen E.A., Roth L.A. et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 697–702.
15. Forno E., Lescher R., Strunk R. et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 741–9.
16. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 62–83.
17. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Вопросы детской диетологии. 2014; 12(3): 46–51.
18. Kim J.S., Alderete T.L., Chen Z. et al. Longitudinal associations of in utero and early life near-roadway air pollution with trajectories of childhood body mass index. Environ. Health. 2018; 17: 1–10.
19. Buteau S., Doucet M., Tétreault L.F. et al. A population-based birth cohort study of the association between childhood-onset asthma and exposure to industrial air pollutant emissions. Environ. Int. 2018; 121: 23–30.
20. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A. et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 2012; 129: 735–44.
21. Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 1133–40.
22. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 141: 1169–79.
23. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Гмошинская М.В. и др. Ассоциация полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3 с избыточной массой тела и ожирением у детей в возрасте 3–11 лет, проживающих в Москве. Вопросы детской диетологии. 2019; 17(3): 10–7. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-3-10-17.
24. Murphy A., Tantisira K.G., Soto-Quiros M.E. et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. Am. J. Hum. Genet. 2009; 85(1): 87–96.
25. Kuo N.W., Tung K.Y., Tsai C.H. et al. Beta3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 134(3): 731–3.
26. Wang L., Murk W., Dewan A.T. Genome-Wide Gene by Environment Interaction Analysis Identifies Common SNPs at 17q21.2 that Are Associated with Increased Body Mass Index Only among Asthmatics. PLoS ONE. 2015; 10: 12.
27. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Зудинова Е.В. Молекулярные основы фенотипов ожирения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(4): 98–105.
28. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74.
29. Rastogi D., Suzuki M., Greally J.M. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. Sci. Rep. 2013; 3: 2164.
30. Ahangari F., Sood A., Ma B. et al. Chitinase 3-like-1 Regulates Both Visceral Fat Accumulation and Asthma-like Th2 Inflammation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015; 191(7): 746–57.
31. Di Palmo E., Filice E., Cavallo A. et al. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? Children (Basel). 2021; 8(3): 177.
32. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948–68.
33. Mastrorilli C., Posa D., Cipriani F., Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: What's new. Pediatr. Allergy Immunol. 2016; 27: 795–803.
34. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. Physiology. 2016; 31: 108–16.
35. Shore S.A., Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2016; 54: 609–17.

36. Kamada N., Núñez G. Role of the Gut Microbiota in the Development and Function of Lymphoid Cells. J. Immunol. 2013; 190: 1389–95.
37. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N. et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. Cell. 2009; 139: 485–98.
38. Rastogi D., Fraser S., Oh J. et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. J Respir Crit Care Med. 2015; 191(2): 149–60.
39. Peters M.C., Kerr S., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143(1): 104–13.
40. Kuruvilla M.E., Lee F. E.-H., Lee G.B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019; 56(2): 219–33.
41. Маркова Т.Н., Фомина Д.С., Костенко А.А., Бобрикова Е.Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза. Профилактическая медицина. 2020; 23 (4): 126–32.
42. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. 2007; 117(1): 175–84.
43. Periyalil H.A., Wood L.G., Scott H.A. et al. Macrophage activation, age and sex effects of immunometabolism in obese asthma. Eur Respir J. 2015; 45(2): 388–95.
44. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V. et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. Front Physiol. 2018; 9: 1–20.
45. Ubags N.D., Vernooy J.H., Burg E. et al. The role of leptin in the development of pulmonary neutrophilia in infection and Acute Lung Injury. Crit Care Med. 2014; 42(2): 143–51.
46. Eising J.B., Uiterwaal C.S., Evelein A.M. et al. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. Eur Respir J. 2014; 43(4): 1189–92.
47. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. J Allergy (Cairo). 2013: 785–835.
48. Zhang L., Yin Y., Zhang H. et al. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: A systematic review and meta-analysis. J Investig Med. 2017; 65(1): 57–64.
49. Kuschnir F.C., Felix M.M.R., Kuschnir M.C. et al. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 141: 1947–9.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.026.
50. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1344–9. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2006140.
51. Чуркина Э.В., Лебеденко А.А., Порутчикова Ю.А. и др. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у подростков. Российский аллергический журнал. 2019; 16(1-2): 1168–71.
52. Hellings P.W., Vandekerckhove P., Claeys R. et al. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. Clin. Exp. Allergy. 2003; 33: 1457–63. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01743.x.
53. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Wood L.G. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. Eur. Respir. J. 2011; 38: 594–602. DOI: 10.1183/09031936.00139810.
54. Taveras E.M., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 1161–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.021.
55. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D. et al. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018; 31: 45–51. DOI: 10.1515/jpem-2017-0182.
56. Han Y.Y., Forno E., Celedón J.C. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. Children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 190: 32–9. DOI: 10.1164/rccm.201403-0565OC.
57. Santamaria F., Montella S., De Stefano S. et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 965–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.06.002.
58. Yiallouros P.K., Savva S.C., Kolokotroni O. et al. Asthma: The role of low high-density-lipoprotein cholesterol in childhood and adolescence. Int. Arch. Allergy Immunol. 2014; 165: 91–9. DOI: 10.1159/000368405.
59. Arshi M., Cardinal J., Hill R.J. et al. Asthma and insulin resistance in children. Respirology. 2010; 15: 779–84. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01767.x.
60. Perez M.K., Piedimonte G. Metabolic asthma: Is there a link between obesity, diabetes, and asthma? Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2014; 34: 777–84. DOI: 10.1016/j.iac.2014.07.002.
61. Sánchez Jiménez J., Herrero Espinet F.J., Mengibar Garrido J.M. et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25: 699–705. DOI: 10.1111/pai.12294.
62. Fang L.J., Huang C.S., Liu Y.C. et al. The lipid profile in obese asthmatic children compared to non-obese asthmatic children. Allergol. Immunopathol. 2016; 44: 346–50. DOI: 10.1016/j.aller.2015.12.004.
63. Алешина Е.И., Горячева Л.Г., Данилова Л.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. Гастроэнтерология. Сер. Библиотека врача-специалиста. М.; 2016.
64. Alkassabany Y.M., Farghaly A.G., El-Ghitany E.M. Prevalence, risk factors, and predictors of nonal-

coholic fatty liver disease among schoolchildren: A hospital-based study in Alexandria, Egypt. Arab. J. Gastroenterol. 2014; 15: 76–81. DOI: 10.1016/j.ajg.2014.05.002.
65. Rastogi D., Canfield S.M., Andrade A. et al. Obesity-associated asthma in children a distinct entity. Chest. 2012; 141: 895–905. DOI: 10.1378/chest.11-0930.
66. Diaz J., Farzan S. Clinical Implications of the Obese-Asthma Phenotypes. Immunol Allergy Clin N Am. 2014; 34: 739–51.
67. Guler N., Kirerleri E., Ones U. et al. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114: 254–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.053.
68. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118: 389–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.021.
69. Jensen M.E., Gibson P.G., Collins C.E. et al. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: Arandomized controlled trial. Clin. Exp. Allergy. 2013; 43: 775–84.
70. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L. et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: A randomized trial. Clin. Exp. Allergy 2013; 43: 36–49.
71. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2021.
72. Lautenbacher L.A., Jariwala S.P., Markowitz M.E., Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. Pediatr. Pulmonol. 2016; 51: 1276–83.
73. Di Genova L., Penta L., Biscarini A. et al. Children with obesity and asthma: Which are the best options for their management? Nutrients. 2018; 10: 1634.
74. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T. et al. Improved control of childhood asthma with lowdose, short-term vitamin D supplementation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2016; 71: 1001–9.
75. Vijayakanthi N., Greally J.M., Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: The role of metabolic dysregulation. Pediatrics. 2016; 137: 5.
76. O'Sullivan B.P., James L., Majure J.M. et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. Pediatr. Pulmonol. 2021; 56: 354–61.
77. Фишман М.Б., Новикова В.П. Хирургическое лечение ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(6): 31–8. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6-31-38.
78. Фишман М.Б., Новикова В.П. Показания к хирургическому лечению ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4): 42–9. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-42-49.
79. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J. и др. Основы бариатрической медицины. Практическое руководство. СПб.; 2019.

REFERENCES

1. Bronhial'naya astma. [Bronchial asthma]. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. 2021. https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012021-h5224476. (in Russian)
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of COPD. 2014; 9: 963–74.
4. Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika. [Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention]. Nacional'naya programma. IV izdanie. Moskva; 2012. (in Russian)
5. Centers for Disease Control and Prevention, Asthma Data http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
6. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s endokrinnymi zabolevaniyami [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine disorders]. Pod red. I.I. Dedova i V.A. Peterkovoj. Moskva: Praktika Publ.; 2014. (in Russian)
7. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. K voprosu o novoj klassifikacii ozhireniya u detej i podrostkov. [On the New Classification of Obesity in Children and Adolescents]. Problemy Endokrinologii. 2015; 2: 39–45. (in Russian)
8. Global Nutrition Report Shining a Light to Spur Action on Nutrition 2018. World Health Organization. https://reliefweb.int/report/world/2018-global-nutrition-report-shining-light-spur-action-nutrition.
9. Bentham J., Di Cesare M., Bilano V. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017; 390: 2627–42.
10. Lang J.E., Bunnell H.T., Hossain J. et al. Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. Pediatrics 2018; 142(6): 1038–50.
11. Ahmadizar F., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. Eur Respir J. 2016; 48: 1063–73.
12. Okubo Y., Nochioka K., Hataya H. et al. Burden of obesity on pediatric in patients with acute asthma exacerbation in the United States. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016; 4: 1227–31.
13. Aragona E., El-Magbri E., Wang J. et al. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus. Hosp Pediatr. 2016; 6: 211–8.
14. Borrell L.N., Nguyen E.A., Roth L.A. et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE

II studies. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 697–702.
15. Forno E., Lescher R., Strunk R. et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 741–9.
16. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronhial'naya astma i ozhirenie u detej. Mekhanizmy vzaimosvyazi. [Bronchial asthma and obesity in children. Relationship mechanisms]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 62–83. (in Russian)
17. Novikova V.P., Eglit A.E. Bronhial'naya astma i ozhirenie u detej. [Bronchial asthma and obesity in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2014; 12(3): 46–51. (in Russian)
18. Kim J.S., Alderete T.L., Chen Z. et al Longitudinal associations of in utero and early life near-roadway air pollution with trajectories of childhood body mass index. Environ. Health. 2018; 17: 1–10.
19. Buteau S., Doucet M., Tétreault L.F. et al. A population-based birth cohort study of the association between childhood-onset asthma and exposure to industrial air pollutant emissions. Environ. Int. 2018; 121: 23–30.
20. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A. et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 2012; 129: 735–44.
21. Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 1133–40.
22. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 141: 1169–79.
23. Shilina N.M., Sorokina E.Yu., Gmoshinskaya M.V. et al. Associaciya polimorfizmov rs9939609 gena FTO i rs4994 gena ADRB3 s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem u detej v vozraste 3–11 let, prozhivayushchih v Moskve. [Association of rs9939609 polymorphisms of the FTO gene and rs4994 of the ADRB3 gene with overweight and obesity in children aged 3–11 years living in Moscow]. Voprosy detskoj dietologii. 2019; 17(3): 10–7. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-3-10-17. (in Russian)
24. Murphy A., Tantisira K.G., Soto-Quiros M.E. et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. Am. J. Hum. Genet. 2009; 85(1): 87–96.
25. Kuo N.W., Tung K.Y., Tsai C.H. et al. Beta3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 134(3): 731–3.
26. Wang L., Murk W., Dewan A.T. Genome-Wide Gene by Environment Interaction Analysis Identifies Common SNPs at 17q21.2 that Are Associated with Increased Body Mass Index Only among Asthmatics. PLoS ONE. 2015; 10: 12.
27. Smirnova N.N., Kuprienko N.B., Novikova V.P., Zudinova E.V. Molekulyarnye osnovy fenotipov ozhireniya. [Molecular basis of obesity phenotypes]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2021; 100(4): 98–105. (in Russian)
28. Havkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoe znachenie leptina v pediatrii. [Biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2020; 15(4): 69–74. (in Russian)
29. Rastogi D., Suzuki M., Greally J.M. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. Sci. Rep. 2013; 3: 2164.
30. Ahangari F., Sood A., Ma B. et al. Chitinase 3-like-1 Regulates Both Visceral Fat Accumulation and Asthma-like Th2 Inflammation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015; 191(7): 746–57.
31. Di Palmo E., Filice E., Cavallo A. et al. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? Children (Basel). 2021; 8(3): 177.
32. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948–68.
33. Mastrorilli C., Posa D., Cipriani F., Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: What's new. Pediatr. Allergy Immunol. 2016; 27: 795–803.
34. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. Physiology. 2016; 31: 108–16.
35. Shore S.A., Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2016; 54: 609–17.
36. Kamada N., Núñez G. Role of the Gut Microbiota in the Development and Function of Lymphoid Cells. J. Immunol. 2013; 190: 1389–95.
37. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N. et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. Cell. 2009; 139: 485–98.
38. Rastogi D., Fraser S., Oh J. et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. J Respir Crit Care Med. 2015; 191(2): 149–60.
39. Peters M.C., Kerr S., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143(1): 104–13.
40. Kuruvilla M.E., Lee F. E.-H., Lee G.B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019; 56(2): 219–33.
41. Markova T.N., Fomina D.S., Kostenko A.A., Bobrikova E.N. Ozhirenie i bronhial'naya astma: dva zabolevaniya s obshchimi aspektami patogeneza. [Obesity and bronchial asthma: two diseases with common aspects of pathogenesis]. Profilakticheskaya medicina. 2020; 23(4): 126–32. (in Russian)

42. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. 2007; 117(1): 175–84.
43. Periyalil H.A., Wood L.G., Scott H.A. et al. Macrophage activation, age and sex effects of immunometabolism in obese asthma. Eur Respir J. 2015; 45(2): 388–95.
44. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V. et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. Front Physiol. 2018; 9: 1–20.
45. Ubags N.D., Vernooy J.H., Burg E. et al. The role of leptin in the development of pulmonary neutrophilia in infection and Acute Lung Injury. Crit Care Med. 2014; 42(2): 143–51.
46. Eising J.B., Uiterwaal C.S., Evelein A.M. et al. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. Eur Respir J. 2014; 43(4): 1189–92.
47. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. J Allergy (Cairo). 2013: 785–835.
48. Zhang L., Yin Y., Zhang H. et al. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: A systematic review and meta-analysis. J Investig Med. 2017; 65(1): 57–64.
49. Kuschnir F.C., Felix M.M.R., Kuschnir M.C. et al. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 141: 1947–9.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.026.
50. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1344–9. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2006140.
51. Churkina E.V., Lebedenko A.A., Porutchikova Yu.A. i dr. Patogeneticheskie aspekty fenotipa bronhial'noj astmy s ozhireniem u podrostkov. [Pathogenetic aspects of bronchial asthma phenotype with obesity in adolescents]. Rossijskij allergicheskij zhurnal. 2019; 16(1–2): 1168–71. (in Russian)
52. Hellings P.W., Vandekerckhove P., Claeys R. et al. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. Clin. Exp. Allergy. 2003; 33: 1457–63. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01743.x.
53. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Wood L.G. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. Eur. Respir. J. 2011; 38: 594–602. DOI: 10.1183/09031936.00139810.
54. Taveras E.M., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 1161–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.021.
55. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D. et al. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018; 31: 45–51. DOI: 10.1515/jpem-2017-0182.
56. Han Y.Y., Forno E., Celedón J.C. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. Children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 190: 32–9. DOI: 10.1164/rccm.201403-0565OC.
57. Santamaria F., Montella S., De Stefano S. et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 965–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.06.002.
58. Yiallouros P.K., Savva S.C., Kolokotroni O. et al. Asthma: The role of low high-density-lipoprotein cholesterol in childhood and adolescence. Int. Arch. Allergy Immunol. 2014; 165: 91–9. DOI: 10.1159/000368405.
59. Arshi M., Cardinal J., Hill R.J. et al. Asthma and insulin resistance in children. Respirology. 2010; 15: 779–84. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01767.x.
60. Perez M.K., Piedimonte G. Metabolic asthma: Is there a link between obesity, diabetes, and asthma? Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2014; 34: 777–84. DOI: 10.1016/j.iac.2014.07.002.
61. Sánchez Jiménez J., Herrero Espinet F.J., Mengibar Garrido J.M. et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25: 699–705. DOI: 10.1111/pai.12294.
62. Fang L.J., Huang C.S., Liu Y.C. et al. The lipid profile in obese asthmatic children compared to non-obese asthmatic children. Allergol. Immunopathol. 2016; 44: 346–50. DOI: 10.1016/j.aller.2015.12.004.
63. Aleshina Ye.I., Goryacheva L.G., Danilova L.A. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni v detskom vozraste. Gastroenterologiya. Ser. Biblioteka vracha-spetsialista. Moskva; 2016. (in Russian)
64. Alkassabany Y.M., Farghaly A.G., El-Ghitany E.M. Prevalence, risk factors, and predictors of nonalcoholic fatty liver disease among schoolchildren: A hospital-based study in Alexandria, Egypt. Arab. J. Gastroenterol. 2014; 15: 76–81. DOI: 10.1016/j.ajg.2014.05.002.
65. Rastogi D., Canfield S.M., Andrade A. et al. Obesity-associated asthma in children a distinct entity. Chest. 2012; 141: 895–905. DOI: 10.1378/chest.11-0930.
66. Diaz J., Farzan S. Clinical Implications of the Obese-Asthma Phenotypes. Immunol Allergy Clin N Am. 2014; 34: 739–51.
67. Guler N., Kirerleri E., Ones U. et al. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114: 254–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.053.
68. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118: 389–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.021.
69. Jensen M.E., Gibson P.G., Collins C.E. et al. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: Arandomized controlled trial. Clin. Exp. Allergy. 2013; 43: 775–84.

70. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L. et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: A randomized trial. Clin. Exp. Allergy 2013; 43: 36–49.
71. Ozhirenie u detej [Obesity in Children]. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskaya associaciya endokrinologov. 2021. (in Russian)
72. Lautenbacher L.A., Jariwala S.P., Markowitz M.E., Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. Pediatr. Pulmonol. 2016; 51: 1276–83.
73. Di Genova L., Penta L., Biscarini A. et al. Children with obesity and asthma: Which are the best options for their management? Nutrients. 2018; 10: 1634.
74. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T. et al. Improved control of childhood asthma with lowdose, short-term vitamin D supplementation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2016; 71: 1001–9.
75. Vijayakanthi N., Greally J.M., Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: The role of metabolic dysregulation. Pediatrics. 2016; 137: 5.
76. O'Sullivan B.P., James L., Majure J.M. et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. Pediatr. Pulmonol. 2021; 56: 354–61.
77. Fishman M.B., Novikova V.P. Hirurgicheskoe lechenie ozhireniya u podrostkov. [Surgical treatment of obesity in adolescents]. Voprosy detskoj dietologii. 2018; 16(6): 31–8. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6-31-38. (in Russian)
78. Fishman M.B., Novikova V.P. Pokazaniya k hirurgicheskomu lecheniyu ozhireniya u podrostkov. [Indications for surgical treatment of obesity in adolescents]. Voprosy detskoj dietologii. 2018; 16(4): 42–9. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-42-49. (in Russian)
79. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J. i dr. Osnovy bariatricheskoj mediciny. [Fundamentals of bariatric medicine]. Prakticheskoe rukovodstvo. Sankt-Peterburg; 2019. (in Russian)

 ISSN 2221-2582

УДК 303.447.3+579.67+616.34+615.85+612.821+616.831+159.91

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ КАК РЕГУЛЯТОР РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© Ольга Александровна Маталыгина

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

Контактная информация:
Ольга Александровна Маталыгина — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: omatalygina@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-9573-7034

Поступила: 17.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. Экспериментальные и клинические исследования последних лет предоставляют все больше доказательств, что нормальное развитие и функционирование мозга в значительной мере находится под влиянием симбиотической микробиоты. Выявление конкретных нарушений в сфере взаимосвязей кишечной микрофлоры и нервной системы позволило более детально охарактеризовать патогенез таких такой сложной патологии, как нейродегенеративные заболевания, депрессивные расстройства, детский аутизм. Выяснено, что кишечная микробиота играет важную роль в определении стрессового ответа и поведенческого фенотипа хозяина. Перспективы изучения микробиоты предполагают принципиально новые взгляды на стратегии профилактики и лечения психических и психосоматических расстройств с учетом фактора микробиоты.

Ключевые слова: *микробиота; кишечник; нервная система.*

INTESTINAL MICROBIOME AS A REGULATOR OF DEVELOPMENT AND FUNCTIONING NERVOUS SYSTEM

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Conract information:
Olga A. Matalygina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: omatalygina@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-9573-7034

Received: 17.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. Experimental and clinical studies in recent years provide more and more evidence that the normal development and functioning of the brain is largely influenced by the symbiotic microbiota. The identification of specific disorders in the interrelations of the intestinal microflora and the nervous system has made it possible to characterize in more detail the pathogenesis of such complex pathologies as neurodegenerative diseases, depressive disorders, and childhood autism. It was found that the intestinal microbiota plays an important role in determining the stress response and behavioral phenotype of the host. Prospects for the study of the microbiota suggest fundamentally new views on strategies for the prevention and treatment of mental and psychosomatic disorders, taking into account the microbiota factor.

Key words: *microbiota; intestines; nervous system.*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest. The author declares that there is no conflict of interest.

Наш организм населяет множество микроорганизмов, которых называют «старыми друзьями», памятуя о том, что этот симбиоз — результат длительной совместной эволюции. Когда одноклеточные организмы стали собираться в многоклеточные социальные сообщества, то для повышения эффективности новой формы жизни потребовалось развитие способов межклеточной коммуникации. В составе микробных биосоциальных систем получили развитие разные типы координации поведения: контактные, химические, дистантные физические взаимодействия [1, 2]. Наиболее изучены химические взаимодействия, осуществляющиеся с участи-

ем сигнальных молекул. Со временем они оформились в своеобразный химический бактериальный язык. Обнаружено два таких языка. Один из них «региональный», употребимый только в среде Гр(–) или Гр(+) бактерий, назван, соответственно, лактонной и пептидной азбукой (по названию ферментов), а другой — «общегосударственный» (фурановый) используется в рамках целостного бактериального сообщества. Химический язык оказался очень удачной эволюционной находкой и, фактически, стал донейронной стадией развития ЦНС высших организмов. При этом регуляторные эффекты сигнальных молекул и у одноклеточных организмов, и у высших позвоночных опосредуются через одинаковые специфические рецепторы. С этих позиций кишечник, в котором самая высокая плотность бактерий, стали рассматривать как своеобразный реликтовый мозг, выполняющий в предельно примитивном варианте некоторые функции нервной системы и даже головного мозга.

Среди химических коммуникаторов закрепилась группа низкомолекулярных веществ, которые в симбиотико-паразитарных системах одинаково синтезируются как организмом-хозяином, так и его микробиотой, благодаря чему между макроорганизмом и населяющей его микробиотой становится возможным физиологический «диалог». Такая связь превратила кишечный микробиом в особый «микробный орган», участвующий, практически, во всех физиологических функциях, метаболических, поведенческих и сигнальных реакциях макроорганизма.

Более того, поскольку микроорганизмы — это часть внешнего мира, то они взяли на себя роль мостика, который связывает внутреннюю среду организма с внешней и позволяет адаптироваться к её условиям и её изменениям. Микроорганизмы так глубоко внедрились в общую адаптивную систему организма, что им даже присваивается функция её суперрегулятора, которая осуществляется как за счет собственно микробиологического воздействия, так и за счет включения ее во взаимосвязанные биопсихосоциальные механизмы сано- и патогенеза.

Тесная коммуникация кишечника с населяющей его микрофлорой и нервной системой, в т.ч. мозгом, стала признаваться с конца XIX в. и оформилась в концепцию оси «ЦНС–ЖКТ» (Уильям Джеймс и Карл Ланге (William James and Carl Lange 1880 г., затем исследования И.П. Павлова). Её существование оправдано с эволюционной точки зрения: мозг с его сенсорными системами должен взаимодействовать с кишечником в поиске подходящей пищи и ее усвоении ради метаболического выживания. Кишечник нуждается в поддержании гомеостаза с обширным сообществом микроорганизмов, кроме того, он должен различать полезные, бесполезные и опасные ингредиенты пищи и сортировать их [3]. Углубленное изучение микробиоты кишечника показало, что она синтезирует массу полезных для человека веществ (витамины, КЦЖК, пептиды, биогенные амины, аминокислоты), многие из которых являются нейромедиаторами или участвуют в их синтезе. Через свою систему сигнализации бактерии способны усиливать их высвобождение энтерохромаффинными клетками. В результате уровень нейротрансмиттеров в кишечнике может быть даже выше, чем в мозге и кровяном русле.

Способность обмениваться химической информацией с головным мозгом делает очевидным тот факт, что нормальное развитие и функционирование мозга в значительной мере находится под влиянием симбиотической микробиоты. В этой связи термин «ось кишечник–мозг» был расширен до «ось микробиота–кишечник–мозг». Эта ось представляет собой сложную сеть коммуникаций между самим кишечником, кишечной микробиотой и мозгом. В диапазон ОМКМ включаются ЦНС, нейроэндокринная и нейроиммунная системы, симпатическая и парасимпатическая составляющие вегетативной нервной системы, энтеральная нервная система. Дополнительный вклад в коммуникацию кишечника с ЦНС привносят хемосенсоры просветного эпителия, которые могут реагировать и передавать информацию от бактериальных метаболитов просвета кишечника [3].

Оживленное двунаправленное «движение информации» по этой оси начинается с колонизации микроорганизмами ЖКТ человека в момент его рождения и последующего развития кишечной микробиоты в раннем возрасте. В это же время происходит активное когнитивное развитие ребенка. Появляется все больше доказательств того, что развитие познавательной активности в значительной степени зависит от состава и метаболической активности кишечной микрофлоры, способной продуцировать нейроактивные вещества (табл. 1).

Наконец, микробные факторы могут непосредственно попадать в мозг через кровоток и взаимодействовать с другими путями передачи информации [3, 5]. Значимая роль в этом отводится пробиотическим бифидобактериям и лактобациллам [6, 7].

Катехоламины. Норадреналин и дофамин — нейротрансмиттеры, участвующие в формировании когнитивных функций (принятие решений, внимание, память, мотивация), проявлении эмоций, коммуникабельности, регуляции эндокринной системы [8, 9]. Норадреналин был обнаружен в культурах *Bacillus mycoides, B. subtilis*, *Proteus vulgaris* и *Serratia marcescens*, дофамин — в культурах *B. subtilis, B. mycoides, B. cereus, S. aureus, P. vulgaris,*

Таблица 1. Продуцирование нейромедиаторов микроорганизмами (по А.В. Олескину, Г.И. Эль-Регистану, Б.А. Шендерову, 2016, с изменениями)

Нейромедиаторы	Примеры микроорганизмов
Биогенные амины и их предшественники	
Дофамин, норадреналин, ДОФА, серотонин, гистамин, индол	*Bacillus cereus*, *B. mycoides, B. subtilis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Proteus vulgaris, Saccharomyces cerevisiae, Lactobacillus helveticus, L. delbrueckii subsp. Bulgaricus,E. coli, Pennicilum chrysogenum; L. casei K3III24*
Нейроактивные аминокислоты	
Глутамат, аспартат, ГАМК, глицин, таурин	*E. coli, Lactobacillus helveticus, L. casei K3III24, L. delbrueckii subsp. bulgaricus, Lactobacillus brevis, L. rhamnosus, Lactococcus lactis*
Нейропептиды	
β-Эндорфин, [Мет]5-энкефалин, кортикотропин, соматостатин, α-фактор, инсулин	*Tetrahymena pyriformis, Amoeba proteus, S. aureus, B. subtilis, Plasmodium falciparum, S. cerevisiae, E. coli, Neurospora crassa*
Газотрансмиттер	
Окись азота	Многие микроорганизмы

S. marcescens и *E. coli*, *Morganella morganii, Klebsiella pneumonia* и других. У некоторых штаммов была выявлена способность продуцировать предшественник дофамина — ДОФА, который, проникнув в ткани мозга, превращается в дофамин. Предполагается, что эти катехоламины секретируются бактериями для осуществления коммуникации как с организмом хозяина, так и с другими представителями микробиоты [10].

Серотонин. Серотонинергическая система образует диффузную сеть в центральной нервной системе и играет значительную роль в регуляции настроения и когнитивных функций, при этом низкий уровень серотонина в мозге связан с плохой памятью и подавленным настроением. Серотонин, связывая элементы оси микробиота–кишечник–мозг, является значимой ее частью, поскольку действует как нейромедиатор и в ЦНС, и в энтерической нервной системе. При этом самым мощным его источником являются энтерохромаффинные клетки в эпителии ЖКТ, которые обеспечивают до 90% всего пула серотонина [11]. Способность продуцировать серотонин была выявлена у *S. aureus, Enterococcus faecalis, Rhodospirillum rubrum, B. subtilis, S. aureus, E. coli K-12, M. morganii, K. pneumonia, H. alvei, Lactococcus lactis subsp. cremoris MG 1363, L. lactis subsp. lactis IL 1403, L. plantarum, L. Helveticus, E. coli K-12* содержится порядка 10^{-6}–10^{-7} моль/кг биомассы норадреналина, дофамина и серотонина, достаточного для воздействия на клетки человеческого организма, несущие D-рецепторы к дофамину или α-адренорецепторы, взаимодействующие с адреналином.

Аминокислоты. Обнаружено также, что некоторые микроорганизмы кишечника (пробиотическая бактерия *Bifidobacterium infantis*) не только сами вырабатывают серотонин, но и контролируют метаболизм триптофана, являющегося предшественником серотонина. Кроме того, триптофан является также предшественником мелатонина (также содержится в грудном молоке), который играет решающую роль в стабилизации циркадного ритма новорожденного и консолидации цикла сон–бодрствование для оптимального развития головного мозга и иммунной защиты [12]. Таким образом, триптофан имеет важное значение в развитии нейродинамических изменений. Поэтому микробиота кишечника рассматривается как терапевтическая мишень при психических расстройствах, связанных с нарушением серотонина.

В кишечнике синтезируются такие аминокислоты, как аспарагиновая, глутаминовая, ГАМК, глицин, таурин, обладающие ауторегуляторными функциями в популяциях некоторых бактерий [13]. Наиболее важными продуцентами являются *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [10]. Эти аминокислоты принимают участие в образовании нервных клеток, улучшают проводимость и возбудимость нейронов. Продуктом декарбоксилирования глутаминовой кислоты является ГАМК, которая в большом количестве продуцируется *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [8]. ГАМК частично проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффекты этой кислоты обусловлены совместным действием ГАМК эукариотического, микробного и пищевого происхождения и проявляются релаксирующим, успокаивающим действием, улучшением внимания, сна, памяти, повышением психической активности, продуктивности мышления, восстановлением движений, речи, метаболизма в головном мозге, антиоксидантным действием и т.д. [10].

Пептиды. Нейропептиды, такие как субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейропептид Y (NPY), вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин и фактор высвобождения кортикотропина, также имеют значение в двунаправленной связи кишечника с мозгом, так как помимо работы в качестве нейромедиаторов, многие биологически активные пептиды также функционируют как гормоны кишечника [3].

КЦЖК. Кишечник — это основное место синтеза КЦЖК, которые образуют бактерии толстой кишки при ферментации неперевариваемой клетчатки. К КЦЖК относятся пропионовая, уксусная и другие кислоты, но наиболее активной из них является масляная кислота [14]. КЦЖК сами не являются нейроактивными соединениями, они действуют на функционирование нейронов другими путями [14, 15]:

- участвуют в модуляции экспрессии генов путем подавления деацетилирования гистоновых белков и влияют на экспрессию нейротрофического фактора мозга в гиппокампе, который активен в областях головного мозга и подкорковых структур, участвующих в процессах обучения, формирования памяти и функционировании других познавательных способностей;
- взаимодействуют с G-белками трансмембранных рецепторов, которые активируют пути передачи сигналов внутри клетки, в первую очередь сигнальные пути цАМФ и фосфатидилинозитола, что приводит к противовоспалительным эффектам в головном мозге;
- имеют прямые и косвенные эффекты на энергетический метаболизм и работу митохондрий, являются непосредственным субстратом для бета-окисления и регулируют гены, участвующие в митохондриальном биогенезе и синтезе многих метаболических белков за счет ингибирования деацетилирования гистоновых белков.

К нейроактивным соединениям, которые образуются в кишечнике, также относятся: ацетилхолин, гистамин, окись азота, витамины группы В и другие биологически активные соединения [5, 16].

Микробиота кишечника оказывает значительное влияние на функционирование нервной системы через модуляцию иммунной системы кишечника [17, 18]. Воздействуя на энтероциты, дендритные клетки, лимфоциты, макрофаги, она приводит к изменениям в уровне циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов, которые непосредственно могут влиять на функции мозга [19]. Показано, что цитокины, продуцируемые в иммунной системе, могут проникать через гематоэнцефалический барьер и реагировать с соответствующими рецепторами, что позволяет мозгу воспринимать периферические сигналы.

Обе системы имеют и используют одинаковый набор сигнальных молекул для внутрисистемной и межсистемной связи:

- иммунокомпетентные клетки синтезируют нейропептиды и отвечают на них;
- клетки нервной системы производят некоторые цитокины и отвечают на них.

Иммунная система реагирует на активность клеток в гипоталамусе, гипофизе, гипокампе, миндалине и других и изменения в нейрохимических системах мозга — дофаминергической, серотонинергической и др.

ЖКТ иннервируется сложной разветвленной периферической нервной системой, представленной двумя популяциями клеток — нейронами (200–600 млн), структурно вовлеченными во все отделы ЖКТ, и кишечными глиальными клетками, которые формируют обширную сеть в слизистой оболочке, в 4 раза количественно превосходя нейроны. Микроглия кишечника по своим морфологическим, иммуногистохимическим и функциональным свойствам эквивалентна астроцитам ЦНС. Если астроцитам, отростки которых находятся в тесном контакте с эндотелием сосудов, принадлежит ключевая роль в регуляции проницаемости ГЭБ, то кишечная глия, тесно контактирующая с эпителиальными клетками, регулирует барьерную функцию кишечника. На их сходстве была построена концепция Savidge и соавт. о единых механизмах регуляции кишечного и ГЭБ [20]. Обе эти клеточные системы продуцируют S-нитрозоглутатион — вещество, ответственное за прочность межклеточных контактов. Таким образом, при нарушении в барьерной функции кишечника одновременно ослабляется ГЭБ.

Уникальное расположение микробиоты в непосредственной близости к эпителию кишечника облегчает её контакт с энтеральной нервной системой (ЭНС), которая находится в постоянной связи с ЦНС через блуждающий нерв, напрямую соединяющий различные части кишечника с мозгом. Низкомолекулярные метаболиты бактерий регулируют электрофизиологические пороги нейронов ЭНС, изменяя активность блуждающего нерва и посылая через него в головной мозг информацию о функциональной активности ЖКТ. На основе обратной команды происходит изменение состава микробиоты кишечника и активности иммунной системы.

Один из главных путей влияния микробиоты на мозг проложен через особый тип сенсорных эпителиальных клеток кишечника, которые имеют синапсы с чувствительными нейронами узловатого ганглия (*nodose ganglia*) блуждающего нерва. Их назвают «нейроподными» (*neuropod cells*), так как, являясь эндокринными, они имеют способность формировать нейроэпителиальные сети. С помощью глутаматергических синапсов с блуждающим нер-

вом нейроподные клетки соединяют просвет кишечника напрямую со стволом мозга. Существование таких нервных сетей позволяет мозгу в течение нескольких миллисекунд получить информацию из просвета кишечника.

Кишечные микроорганизмы способны влиять на энтероэндокринные клетки, побуждая их к выделению нейромедиаторов и гормоноподобных соединений. Изменение состава кишечной микробиоты влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин, галанин. Так, галанин (нейропептид, который обнаруживается в клетках центральной и периферической нервной системы, а также кишечника) стимулирует активность центральной ветви гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (то есть высвобождение кортиколиберина и адренокортикотропного гормона), таким образом усиливая секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников. Галанин также способен стимулировать секрецию кортизола непосредственно из адренокортикальных клеток и высвобождение норадреналина из мозгового вещества надпочечников. Грелин (гормон, стимулирующий потребление пищи, который секретируется клетками желудка и тонкого кишечника) обладает выраженным эффектом высвобождения адренокортикотропного гормона и кортизола у людей и, вероятно, участвует в модуляции реакции гипофиза на стресс и изменения в питании или метаболизме.

Связь микробиоты кишечника с мозгом имеет двунаправленный характер. Многие медиаторы мозга способны контролировать функционирование бактерий, взаимодействующих с человеческим организмом (табл. 2).

Отправной точкой патофизиологического сценария влияния микробиоты на мозг нередко является нарушение проницаемости кишечника, которое характеризуется повышением уровней провоспалительных гормонов и выходом в кровоток низкомолекулярных бактериальных продуктов — КЦЖК. Провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость ГЭБ, могут проникать через него и вызывать «вторую волну» цитокинопродукции в паренхиме мозга. Они стимулируют секрецию простогландинов, тем самым вызывая и поддерживая воспаление. Цитокины изменяют концентрации нейротрансмиттеров, регулирующих коммуникацию в мозге, включая серотонин, допамин и глютамат, нарушают процессы возбуждения-торможения, способствуют развитию депрессивных

Таблица 2. Эффекты нейромедиаторов в микробных сообществах (по А.В. Олескину, Г.И. Эль-Регистану, Б.А. Шендерову, 2016, с изменениями)

Нейромедиаторы	Эффекты	Примеры микроорганизмов
Биогенные амины		
Катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин)	Стимуляция: роста, формирования биопленок, а у патогенов жгутиковой подвижности, вирулентности, адгезии к клеткам хозяина	*Escherichia coli, Shigella, p. Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, Bordetella pertussis, B. broncioseptica, Helicobacter pylori, Haemophilus influenza, Klebsiella pneumonia*
Серотонин	Регуляция роста и клеточной агрегации	*E. coli, Enterococcus faecalis, Rhodospirillum rubrum, Candida guillermondii, Candida albicans*
Гистамин	Стимуляция роста и клеточной агрегации	*E. coli K-12, S. cerevisiae*
Нейромедиаторные аминокислоты		
Аспартат	• Регуляция макро- и микроструктуры колоний. • Стимуляция роста. • Стимуляция вирулентности, формирования ростовых трубок	*E. coli*
Глутамат		*E. coli M-17*
ГАМК		*C. albicans*
Нейропептиды		
Динорфин	• Стимуляция вирулентности. • Антимикробный эффект	*P. aeruginosa*
Вещество Р		Многие Гр(+) и Гр (–) бактерии и дрожжи
Нейропептид Y		
Газотрансмиттер		
Окись азота	Ингибирование/стимулирование формирования биопленок и ускорение их деструкции	*P. aeruginosa, S. marcescens, Vibrio cholerae, E. coli* (патогенный штамм BW20767), *Staphylococcus epidermidis, Bacillus lichenifor*

состояний. КЦЖК ингибируют ферменты, участвующие в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вызывают нейровегетативную патологию.

Следствием нарушения плотных межклеточных контактов кишечника может быть транслокация во внутренние среды, в т.ч. мозг, бактерий и их токсических субстанций. Наиболее актуальной токсической субстанцией является липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий кишечника. Ключевым свойством этих молекул является способность стимулировать врожденную иммунную систему посредством CD14 и TLR-4 рецепторов иммунных клеток. В головном мозге TLR-4 также организует врожденные иммунные реакции против инфекций или клеточных повреждений.

Однако при избыточном накоплении в кишечнике ЛПС, связанном с размножением Гр(–) бактерий, это благое для организма свойство становится вредоносным. Происходящая под влиянием ЭА гиперактивация TLR-4 рецепторов приводит к формированию системной воспалительной реакции [21]. Проникая через ГЭБ, ЛПС поступает в паренхиматозные структуры мозга и запускает иммунное воспаление. Связь между ЛПС и нейровоспалительным процессом подтверждена экспериментально. Через 8 недель после однократной инъекции ЛПС в область черной субстанции головного мозга крысы исследователи наблюдали целый ряд морфофункциональных изменений: область введения ЛПС отличалась выраженной сосудистой реакцией и цитозом, кровеносные сосуды имели увеличенный диаметр. В их просвете накапливались лимфоциты, которые интенсивно мигрировали в нервную ткань, увеличивалось количество микроглиоцитов. Введение ЛПС приводило также к реактивному астроглиозу, а перициты в ответ на стимуляцию ЛПС синтезировали хемокины и провоспалительные цитокины. Хронический характер нейровоспаления, вызванный однократной инъекцией ЛПС, свидетельствовал о наличии в изучаемой области мозга самоподдерживающегося патофизиологического механизма активации [22].

Было обнаружено, что гиперактивация периферического и мозгового TLR-4 под действием ЛПС является фактором риска депрессии и суицидальных наклонностей [23]. Его повышенная экспрессия/активность описана у больных с диагнозом шизофрения, биполярное расстройство, у детей-аутистов и при злоупотреблении наркотиками.

Мозг способен реагировать на внедрение патогенных микробов чувством тревоги и беспокойства. Введение в кишечник экспериментального животного патогенных бактерий вызывает появление Fos-белка, синтезируемого нейронами и являющегося функциональным маркером их активации в чувствительных нейронах блуждающего нерва. Fos-белки активируют гены немедленного реагирования на стресс и повреждение. Это свидетельствовало о передаче информации от клеток кишечника в мозг через блуждающий нерв. У людей с психическими заболеваниями нарушение нормального микробиоценоза может повлечь за собой обострение психических расстройств.

Интересно, что результаты этих исследований привели к появлению термина «дисбиозное мышление», характеризующееся раздражительностью, агрессивностью и обидчивостью.

Эпидемиологические исследования показали связь между общими нарушениями развития нервной системы, такими как аутизм и шизофрения, и патогенными кишечными инфекциями. Например, развитие регрессивного аутизма сопряжено со значительными изменениями в составе кишечной микробиоты пациентов. В микробиоме детей, страдающих аутизмом, обнаружили 9 видов бактерий рода *Clostridium*, отсутствующих в микробиоме контрольной группы, содержащей всего 3 вида, отсутствующие в микробиоме детей с аутизмом. В фекалиях детей с поздней формой аутизма накапливаются характерные виды *Bacteroides fragilis subsp. Theaiotaomicron*. Перенос микробиоты от здоровых людей к пациентам с этими расстройствами оказывает позитивный эффект на проявление симптомов расстройств аутистического спектра (РАС). Подтверждением этого является клиническое исследование трансплантации фекальной микробиоты от здоровых детей, проведенное на выборке в 18 детей с РАС, показавшее наличие единовременного улучшения как симптомов нарушений работы ЖКТ, так и поведенческих симптомов, наблюдаемое на фоне увеличения титров *Bifidobacterium, Prevotella* и *Desulfovibrio* в композиции микробиоты [24].

Микробиота чутко отзывается на изменения в психологическом состоянии человека. Так, эмоции гнева и страха влекут за собой повышение относительного количества клеток *Bacteroides fragilis subsp. theaiotaomicron* в фекалиях. Стресс вызывает выброс в кровь катехоламинов (норадреналина, адреналина, дофамина), которые оказывают непосредственное стимулирующее влияние на рост болезнетворной флоры, включая возбудителя кишечных инфекций *Yersinia enterocolitica*, патогенных штаммов *E. Coli*, синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa*. Наиболее эффективным стимулятором роста этих патогенов оказался норадреналин. У патогенной кишечной палочки он вызывает усиленное образование факторов вирулентности — токсинов (Шига-подобные токсины I и II и адгезина K99), которые помогают прикреплению паразитов к клеткам кишечной стенки. Стресс, полученный в начале жизни, сильно изменяет бактериальный

Таблица 3. Эффекты психобиотиков в моделях органической патологии грызунов (по Sarkar A., Lehto S.M., Harty S. et al., 2016, с изменениями)

Патология	Эффект психобиотиков
Болезнь Альцгеймера	↑ когнитивная функция (водный лабиринт Морриса). ↓ провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β)
Боковой амиотрофический склероз	↓ гибель моторных нейронов. ↓ мышечная атрофия. ↑ фолаты сыворотки, витамин B_{12}. ↑ гомоцистеин
Расстройство аутистического спектра	↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-6). ↓ тревожность. ↑ общение. ↑ сенсомоторное стробирование (подавление испуга)
Тревога и депрессия	↑ результаты теста принудительного плавания. ↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-6). ↑ норадреналина
Поствоспалительная тревога	↓ ИЛ-1β. ↓ кортикальные 5-HT2A-рецепторы

состав кишечника с дальнейшим сохранением нарушений во взрослой жизни.

Таким образом, нейроактивные вещества микробиоты оказывают сильнейшее влияние на психические процессы: когнитивные функции, обусловленное стрессом поведение тревожно-депрессивного характера. Именно поэтому манипуляция микробиотой кишечника может быть использована в лечении психических расстройств. В качестве инструмента управления кишечной микробиотой предлагаются психобиотики. Их определяют как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах улучшают здоровье пациентов с психиатрическими проблемами» [25]. Растущий объем данных свидетельствует о том, что пробиотики могут влиять на мозг и поведение и, что особенно примечательно, на настроение и познавательные способности, как в эксперименте, так и в клинической обстановке [26]. Их эффекты представлены в табл. 3. Модифицировать поведенческие реакции могут определенные низкомолекулярные соединения, образуемые симбиотическими (пробиотическими) микроорганизмами, в связи с чем их обозначили, как метапсихобиотики [27, 28]. Свойствами метапсихобиотика обладают, например, липополисахариды *Bifidobacterium breve* 2003, которые индуцируют синтез клетками кишечного эпителия веществ, модулирующих передачу сигналов афферентными аксонами нервных клеток [29]. К группе бактерий, которые наиболее часто реализуются как психобиотики, относят семейства Гр(+) *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Они не синтезируют провоспалительные липополисахаридные цепи и их рост в кишечнике не инициирует полномасштабные иммунологические реакции.

Составная часть психобиотиков — пребиотики, которые поддерживают рост эндогенных бактерий-комменсалов. Наиболее активны по проявлению нейрогенных эффектов фруктаны и олигосахариды, включающие от трех до девяти сахаридных единиц.

ВЫВОДЫ

Нейрохимия мозга зависит не только от самого организма, но и от микробиоты. Микробиота кишечника — ключевой игрок в фазе развития нервной системы. Она может играть решающую роль в когнитивном, моторном и эмоциональном здоровье человека. Нежелательные изменения микрофлоры могут привести к нарушениям функционирования нервной системы. В то же время нервно-психические и поведенческие изменения вызывают нежелательные модификации структуры кишечной микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев Ю.А. Дистантные информационные взаимодействия у бактерий. Микробиология. 2000; 69(5): 597–605.
2. Worthington R.J., Richards J.J., Melander C. Small molecule control of bacterial biofilms. Org Biomol Chem. 2012; 10(37): 7457–74. DOI: 10.1039/c2ob25835h. PMID: 22733439; PMCID: PMC3431441.
3. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
4. Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut-brain axis. Genes Brain Behav. 2014; 13(1): 69–86.

DOI: 10.1111/gbb.12109. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24286462.
5. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. Chin Med J (Engl). 2016; 129(19): 2373–80. DOI: 10.4103/0366-6999.190667. PMID: 27647198; PMCID: PMC5040025.
6. Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S. et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota. Anaerobe. 2016; 42: 197–204. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794467.
7. Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 3–24. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_1. PMID: 24997027.
8. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. Микробиология. 2017; 86(1): 5–24.
9. Ищенко И.О., Царакаев В.Б., Могилева А.С. и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе болезни паркинсона. Российские биомедицинские исследования. 2021; 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrobioty-kishechnika-v-patogeneze-bolezni-parkinsona (дата обращения: 17.04.2022)
10. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2(3): 233–43. DOI: 10.36425/rehab25811.
11. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients. 2016; 8(1): 56. DOI: 10.3390/nu8010056. PMID: 26805875; PMCID: PMC4728667.
12. Honorio-Fran a A.C., Castro Pernet Hara C., Silva Ormonde J.V. et al. Human colostrum melatonin exhibits a day-night variation and modulates the activity of colostral phagocytes. J Appl Biomed. 2013; 11(3): 153–62. DOI: 10.2478/v10136-012-0039-2
13. Li Y., Ning L., Yin Y., Wang R. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. Aging (Albany NY). 2020; 12(9): 7801–17. DOI: 10.18632/aging.103093. Epub 2020. PMID: 32357144; PMCID: PMC7244050.
14. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? Neurosci Lett. 2016; 625: 56–63. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.
15. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(8): 461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3. PMID: 31123355.
16. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
17. Hueston C.M., Deak T. The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Physiol Behav. 2014; 124: 77–91. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035. Epub 2013. PMID: 24184413.
18. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 6–16.
19. Viswanathan J., Haapasalo A., Kurkinen K.M. et al. Ubiquilin-1 modulates γ-secretase-mediated ε-site cleavage in neuronal cells. Biochemistry. 2013; 52(22): 3899–912. DOI: 10.1021/bi400138p. Epub 2013 May 21. PMID: 23663107.
20. Savidge T.C., Sofroniew M.V., Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. Lab Invest. 2007; 87(8): 731–6. DOI: 10.1038/labinvest.3700600. Epub 2007 Jul 2. PMID: 17607301.
21. Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. J Endotoxin Res. 2001; 7(3): 167–202. PMID: 11581570.
22. Сергеева Т.Н., Сергеев В.Г., Чучков В.М. Клеточные механизмы хронического нейровоспаления. Морфологические ведомости. 2014; 4: 26–31.
23. García Bueno B., Caso J.R., Madrigal J.L., Leza J.C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. Neurosci Biobehav Rev. 2016; 64: 134–47. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.013. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26905767.
24. Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F. et al. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. Front Neurosci. 2017; 11: 490. DOI: 10.3389/fnins.2017.00490. PMID: 28966571; PMCID: PMC5605633.
25. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2012; 13(10): 701–12. DOI: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
26. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. Eur Neuropsychopharmocol. 2016; 26: 78–91. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.
27. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб.: Крафт; 2017.
28. Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. М.: Изд-во МГУ; 2020.
29. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. J Psychiatr Res. 2015; 63: 1–9. DOI:

10.1016/j.jpsychires.2015.02.021. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25772005.

REFERENCES

1. Nikolayev Yu.A. Distantnyye informatsionnyye vzaimodeystviya u bakteriy. [Distant informational interactions in bacteria]. Mikrobiologiya. 2000; 69(5): 597–605. (in Russian)
2. Worthington R.J., Richards J.J., Melander C. Small molecule control of bacterial biofilms. Org Biomol Chem. 2012; 10(37): 7457–74. DOI: 10.1039/c2ob25835h. PMID: 22733439; PMCID: PMC3431441.
3. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
4. Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut-brain axis. Genes Brain Behav. 2014; 13(1): 69–86. DOI: 10.1111/gbb.12109. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24286462.
5. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. Chin Med J (Engl). 2016; 129(19): 2373–80. DOI: 10.4103/0366-6999.190667. PMID: 27647198; PMCID: PMC5040025.
6. Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S. et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota. Anaerobe. 2016; 42: 197–204. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794467.
7. Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 3–24. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_1. PMID: 24997027.
8. Averina O.V., Danilenko V.N. Mikrobiota kishechnika cheloveka: rol' v stanovlenii i funktsionirovanii nervnoy sistemy. [Human intestinal microbiota: role in the formation and functioning of the nervous system]. Mikrobiologiya. 2017; 86(1): 5–24. (in Russian)
9. Ishchenko I.O., Tsarakayev V.B., Mogileva A.S. i dr. Rol' mikrobioty kishechnika v patogeneze bolozni parkinsona. [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of parkinson's disease]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2021; 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrobioty-kishechnika-v-patogeneze-bolezni-parkinsona (дата обращения: 17.04.2022). (in Russian)
10. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotiki, psikhobiotiki i metabiotiki: problemy i perspektivy. [Probiotics, psychobiotics and metabiotics: problems and prospects]. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya. 2020; 2(3): 233–43. DOI: 10.36425/rehab25811. (in Russian)
11. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients. 2016; 8(1): 56. DOI: 10.3390/nu8010056. PMID: 26805875; PMCID: PMC4728667.
12. Honorio-Fran a A.C., Castro Pernet Hara C., Silva Ormonde J.V. et al. Human colostrum melatonin exhibits a day-night variation and modulates the activity of colostral phagocytes. J Appl Biomed. 2013; 11(3): 153–62. DOI: 10.2478/v10136-012-0039-2.
13. Li Y., Ning L., Yin Y., Wang R. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. Aging (Albany NY). 2020; 12(9): 7801–17. DOI: 10.18632/aging.103093. Epub 2020. PMID: 32357144; PMCID: PMC7244050.
14. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? Neurosci Lett. 2016; 625: 56–63. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.
15. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(8): 461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3. PMID: 31123355.
16. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 195–219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. PMID: 24997035; PMCID: PMC4359909.
17. Hueston C.M., Deak T. The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Physiol Behav. 2014; 124: 77–91. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035. Epub 2013. PMID: 24184413.
18. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian)
19. Viswanathan J., Haapasalo A., Kurkinen K.M. et al. Ubiquilin-1 modulates γ-secretase-mediated ε-site cleavage in neuronal cells. Biochemistry. 2013; 52(22): 3899–912. DOI: 10.1021/bi400138p. Epub 2013 May 21. PMID: 23663107.
20. Savidge T.C., Sofroniew M.V., Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. Lab Invest. 2007; 87(8): 731–6. DOI: 10.1038/labinvest.3700600. Epub 2007 Jul 2. PMID: 17607301.
21. Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. J Endotoxin Res. 2001; 7(3): 167–202. PMID: 11581570.

22. Sergeyeva T.N., Sergeyev V.G., Chuchkov V.M. Kletochnyye mekhanizmy khronicheskogo neyrovospaleniya. [Cellular mechanisms of chronic neuroinflammation]. Morfologicheskiye vedomosti. 2014; 4: 26–31. (in Russian)
23. García Bueno B., Caso J.R., Madrigal J.L., Leza J.C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. Neurosci Biobehav Rev. 2016; 64: 134–47. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.013. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26905767.
24. Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F. et al. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. Front Neurosci. 2017; 11: 490. DOI: 10.3389/fnins.2017.00490. PMID: 28966571; PMCID: PMC5605633.
25. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2012; 13(10): 701–12. DOI: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
26. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. Eur Neuropsychopharmocol. 2016; 26: 78–91. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.
27. Shenderov B.A., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. [Metabiotics: yesterday, today, tomorrow]. Sankt-Peterburg: Kraft Publ.; 2017.
28. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovskiy V.S. Sotsial'nost' mikroorganizmov i vzaimootnosheniya v sisteme mikrobiota-khozyain: rol' neyromediatorov [Sociality of microorganisms and relationships in the microbiota-host system: the role of neurotransmitters]. Moskva: Izd-vo MGU Publ.; 2020. (in Russian)
29. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. J Psychiatr Res. 2015; 63: 1–9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25772005.

 ISSN 2221-2582

УДК 347.173+347.157+612.843.317.35+614.2+371.71+616-053.5

АДАПТАЦИОННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ УЧАЩИХСЯ МЛАДШИХ КЛАССОВ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

© Наталья Ойдуповна Санчат

Перинатальный центр Республики Тыва. 667000, Кызыл, ул. Оюна Курседи, 159а

Контактная информация:
Наталья Ойдуповна Санчат — к.м.н., врач-исследователь. E-mail: oyn-2014@yandex.ru

Поступила: 10.01.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. Снижение негативного влияния факторов внутришкольной среды на здоровье учащихся является актуальной проблемой системы здравоохранения и образования. *Цель исследования*: изучение функциональных и адаптационных возможностей организма младших школьников титульной национальности в Республике Тыва. *Материал и методы*. Проведено обследование 297 учащихся младших классов общеобразовательных школ столицы Тывы. Обследование включало соматометрию (длина и масса тела, окружность грудной клетки); соматотипирование по методу Р.Н. Дорохова и И.И. Бахрах в модификации И.М. Воронцова; измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений; расчет вегетативного индекса Кердо и индекса Руфье. *Результаты*. У большинства школьников определен мезосоматотип (56–59%); реже встречался микросоматотип (24–25%); макросоматотип — самый редкий в когорте. У детей с макросоматотипом показатели систолического и диастолического давления, число сердечных сокращений выше, чем у сверстников с мезо- и микросоматотипами; а у школьников с мезосоматотипом выше, чем у учащихся с микросоматотипом ($p < 0{,}01 \div < 0{,}001$). Симпатикотония и высокие резервы сердечно-сосудистой системы чаще регистрируются у школьников с микросоматотипом, а ваготония и низкие резервы — у детей с макросоматотипом. *Заключение*. Учет индивидуально-типологических особенностей детей позволит снизить риск неблагоприятных вариантов течения адаптации к систематическому обучению в школе.

Ключевые слова: *школьники; адаптация; коренное население; Тыва.*

ADAPTIVE FUNCTIONAL RESERVES OF YOUNGER STUDENTS IN THE REPUBLIC OF TYVA

© Natalia O. Sanchat

Perinatal Center of the Republic of Tuva. 667000, Kyzyl, Oyun Kursedi st., 159a

Contact information:
Natalia O. Sanchat — Ph.D., doctor-researcher of the Perinatal Center. E-mail: oyn-2014@yandex.ru

Received: 10.01.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. Reducing the negative impact on the health of students of the school environment is an urgent problem of health care and education. *Purposes and tasks:* the study of the functional and adaptive capacities of the organism of junior schoolchildren of the titular nationality in the Republic of Tyva. *Material and methods*. A survey was carried out of 297 primary school students of secondary schools in the capital of Tyva. The examination included somatometry (body length and weight, chest circumference); somatotyping according to the method of R.N. Dorokhov and I.I. Bakhrakh as modified by I.M. Vorontsov; measuring blood pressure and heart rate; calculation of the vegetative Kerdo index and the Rufier index. *Results*. The majority of schoolchildren have a defined mesosomatotype (56–59%); the microsomatotype was less common (24–25%); the macrosomatotype is the rarest in the cohort. In children with a macro-somatotype, indicators of systolic and diastolic pressure, the number of heartbeats are higher than in peers with meso- and microsomatotypes; and in schoolchildren with a mesosomatotype it is higher than in students with a microsomatotype ($p < 0.01 \div < 0.001$). Sympathicotonia and high reserves of the cardiovascular system are more often recorded in schoolchildren with microsomatotype, and vagotonia and low reserves — in children with macrosomatotype. *Conclusion*. Taking into account the individual-typological characteristics of children will reduce the risk of unfavorable variants of the course of adaptation to systematic education at school.

Key words*: schoolchildren; adaptation; indigenous population; Tyva.*

В характеристике состояния здоровья детей особое место отводится возможности организма приспосабливаться к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Значительный фактор, влияющий на адаптационные процессы, — изменение социальных условий, обусловленных началом обучения в школе. Следовательно, важной медико-биологической и социальной проблемой является изучение адаптационных и резервных возможностей растущего организма детей во время систематического обучения в школе [1–7]. Прогнозирование течения адаптации школьников и своевременная коррекция отклонений возможны при мониторинге гемодинамических показателей [8–10]. Резервные возможности системы кровообращения в значительной степени лимитированы индивидуально-типологическими особенностями организма, в частности соматотипом, уровнем и гармоничностью физического развития ребенка [11–13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение функциональных и адаптационных возможностей организма младших школьников титульной национальности в Республике Тыва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки в конце учебного года обследовано 297 (134 мальчика и 163 девочки) учащихся 1–2 классов общеобразовательных школ столицы Тывы. Все обследованные школьники были коренной национальности — тувинцы. Обследование проводили в первой половине дня после предварительно подписанного законными представителями ребенка информированного согласия. Обследование включало соматометрию (длина, масса тела и окружность грудной клетки), соматотипирование по методу Р.Н. Дорохова и И.И. Бахрах в модификации И.М. Воронцова с выделением микро-, мезо- и макросоматотипов (МиС, МеС и МаС соответственно) [14]. Измерение артериального давления (систолического — САД, и диастолического — ДАД, мм рт.ст.) проводилось в состоянии покоя, двукратно на правой руке по методу Короткова с использованием возрастных манжеток и автоматического тонометра согласно рекомендациям ВОЗ. Число сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) регистрировалось в покое по шкале автоматического тонометра. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) использовали индекс Руфье (ИР), рассчитанный по формуле: ИР = (ЧСС × АДС)/100. Индивидуальные значения ИР определялись по качественным градациям: высокие резервы функционального состояния ССС (ИР ≤80), средние резервы (80 ≤<ИР <90), низкие резервы (ИР ≥90). Вегетативный индекс Кердо (ВИК) определялся по формуле: (1 – ДАД/ЧСС) × 100. Положительное значение ВИК свидетельствует о преобладании симпатических влияний (симпатикотония), отрицательное значение ВИК — о преобладании парасимпатических влияний (ваготония); при равновесии состояния вегетативной нервной системы (ВНС) ВИК = 0 (эйтония). За норму принимали значения в пределах от –10 до +10%.

Статистическая обработка выполнена с помощью прикладных программ STATISTICA v.7.0, StatSoft, USA, с использованием критерия χ^2 в модификации Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение обследованных учащихся в зависимости от соматотипологической принадлежности представлено в таблице 1. У большинства школьников определен МеС; реже встречался МиС; МаС — самый редкий в когорте соматотип.

Таблица 1. Распределение школьников по соматотипам, %

Пол	Соматотип		
	МиС	МеС	МаС
Мальчики	24,5±2,3	59,0±2,6	16,5±1,9
Девочки	25,5±2,3	56,3±2,6	18,2±2,0

В оценке функционального состояния организма, определении его резервов, степени адаптации ребенка к изменениям внешних условий наибольшее внимание привлекает ССС, которая настолько тесно связана с другими системами организма, что может рассматриваться в качестве универсального индикатора различных нарушений. У мальчиков, участвующих в исследовании, были выше показатели САД (101 (95% ДИ 99–104); p <0,01) и ДАД (63 (95% ДИ 62–66); p <0,05), чем у девочек (97 (95% ДИ 94–100) и 60 (95% ДИ 58–62), соответственно). Показателем напряжения адаптационных резервов школьников являются преимущественно высокие показатели ДАД, что в большей степени характерно для мальчиков. Вариабельность ЧСС под влиянием той или иной нагрузки — результат взаимодействия симпатического и парасимпатического отдела автономной нервной системы. Автором не выявлено разницы показателей ЧСС у мальчиков (92 (95% ДИ 90–95)) и девочек (93 (95% ДИ 91–96)).

Таблица 2. Распределение школьников по показателям вегетативного индекса Кердо, %

Пол	Вегетативный тонус		
	ваготония	эйтония	симпати-котония
Мальчики	1,8±0,7	4,2±1,1	94,0±1,3
Девочки	0,8±0,4	4,4±1,1	94,8±1,1

 ISSN 2221-2582

Оценка вегетативного тонуса школьников проведена по индексу Кердо; данные представлены в таблице 2. У большинства детей выявлена симпатикотония; увеличение влияния симпатоадреналовой системы может свидетельствовать о напряжении механизмов адаптации.

Уровень функциональных резервов ССС определяли по индексу Руфье, данные приведены в таблице 3. Высокие резервы функционального состояния ССС регистрировались всего у 1/3 обследованных школьников.

Таблица 3. Распределение школьников по показателям индекса Руфье, %

Пол	Резервы функционального состояния ССС		
	высокие	средние	низкие
Мальчики	34,0±2,5	27,5±2,3	38,5±2,6
Девочки	31,4±2,4	29,7±2,4	38,9±2,5

Мы проанализировали взаимозависимость функционального состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем от соматотипологической принадлежности школьников. У мальчиков с МаС показатели САД (103,1±1,3) выше, чем с МеС (97,3±0,7; p <0,01) и с МиС (93,6±1,0; p <0,001); а у мальчиков с МеС выше, чем у представителей с МиС (p <0,001). Аналогичные результаты были у девочек: 105,4±1,2 — 95,7±0,7 — 90,2±0,8 (p <0,001) между всеми группами девочек. У мальчиков с МиС показатели САД выше, чем у девочек с этим соматотипом (p <0,05).

Показатели ДАД (69,0±1,2) у мальчиков с МаС выше, чем с МеС (60,9±0,5; p <0,01) и с МиС (58,0±0,8; p <0,001); а у мальчиков с МеС выше, чем у представителей с МиС (p <0,001). Значения ДАД у девочек с МаС были 67,2±1,1; с МеС — 60,4±0,5; с МиС — 57,6±0,8; статистическая разница показателей между всеми группами девочек была p <0,001. Разницы показателей ЧСС у мальчиков и девочек в зависимости от соматотипа не выявлено.

Преимущественное влияние симпатического звена ВНС отмечается у МиС чаще, чем у МеС и МаС; а у МеС чаще, чем у МаС, но разница показателей не имеет статистически значимой разницы. Ваготония чаще отмечалась у представителей МаС, но разница показателей также не имеет статистической значимости. Нормотония в одинаковой степени часто отмечалась у школьников со всеми соматотипами.

У школьников с МиС высокие резервы ССС (38,4–40,9%) определялись чаще, чем у МеС (34,8–31,7%) и МаС (23,2–17,0%; p <0,001). Низкие резервы ССС чаще определялись у детей с МаС (48,3–53,8%), чем с МеС (39,2–36,8%; p <0,05) и с МиС (26,9–36,0%; p <0,05). Средние резервы ССС определялись у представителей всех соматотипов одинаково часто.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС является результатом реакции многоуровневой системы регуляции кровообращения на меняющиеся условия среды. Вегетативный тонус, отражающий интегральное состояние соматических функций, выступает как один из основных признаков успешной адаптации школьников. Нами выявлены значительные изменения функционирования ВНС у младших школьников коренного населения Республики Тыва. Отмечается значительное преобладание влияния симпатоадреналовой системы, что предопределяет напряжение механизмов адаптации и снижение функциональных резервов у учащихся младших классов школы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В.Л., Бекетова Е.В., Корниенко Т.В. Сравнительная характеристика физического развития городских и сельских школьников Красноярского края. Гигиена и санитария. 2012; 91(4): 58–60.
2. Шибков А.А., Ефимова Н.В. Уровень адаптационного потенциала и морфофункционального состояния детей 7–8 лет, проживающих в экологически неблагоприятных условиях крупного мегаполиса. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2016; 1: 122–32.
3. Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников Санкт-Петербурга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70.
4. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Зорина С.А. и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. СПб.; 2020.
5. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. Вариативность динамики соматометрических показателей у школьников с различным нутритивным статусом (лонгитудинальное исследование). Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72.
6. Коцарева С.В., Леонова И.А., Автомонова Т.С., Симаходский А.С. Характеристика физического развития детей в начале систематического обучения в начальной школе. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 13–7.
7. Грицинская В.Л., Сенди С.С. Особенности физического развития и питания школьников Республики Тыва. Вопросы детской диетологии. 2012; 10(4): 6–8.
8. Тятенкова Н.Н., Кузьмичева А.П., Митягова А.А. Функциональные и адаптационные резервы системы кровообращения у девочек 7–15 лет. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 9: 13–7.

9. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Клинико-психологические аспекты адаптации первоклассников. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2003; 23(3): 51–3.
10. Суворова А.В., Чернякина Т.С., Якубова И.Ш. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы школьников как критерий адаптационных процессов к интенсивной учебной деятельности. Профилактическая и клиническая медицина, 2012; 4: 51–5.
11. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. Педиатр. СПб. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36.
12. Горелова И.В. Адаптация младших школьников к обучению в школе. Симбирский научный вестник. 2014; 3(17): 98–9.
13. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологические закономерности роста и развития детей. Красноярск; 2005.
14. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Килина О.Ю. Методы и методика оценки роста и развития детей. Учебное пособие. Абакан; 2017.

REFERENCES

1. Gritsinskaya V.L., Beketova E.V., Kornienko T.V. Sravnitel'naya harakteristika fizicheskogo razvitiya gorodskih i sel'skih shkol'nikov Krasnoyarskogo kraya [Comparative characteristics of physical development in rural and urban schoolchildren in the Krasnoyarsk region]. Gigiena i sanitariya. 2012; 91(4): 58–60. (in Russian)
2. Shibkov A.A., Efimova N.V. Uroven' adaptacionnogo potenciala i morfofunkcional'nogo sostoyaniya detej 7–8 let, prozhivayushchih v ekologicheski neblagopriyatnyh usloviyah krupnogo megapolisa. [Level of adaption potential and morphofunctional state of children 7–8 year old, living in ecologically unfavorable conditions of the large metropolis]. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti. 2016; 1: 122–32. (in Russian)
3. Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L Somatometricheskie pokazateli fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga. [Somatometric physical development indicators of school children in Saint-Petersburg city]. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70. (in Russian)
4. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G., Zorina S.A. i dr. Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition for a healthy and sick child]. Chast' I. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian)
5. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Variativnost' dinamiki somatometricheskih pokazatelej u shkol'nikov s razlichnym nutritivnym statusom (longitudinal'noe issledovanie). [Variability of the dynamics of somatometric parameters in schoolchildren with different nutritional status (longitudinal study)]. Vopr. prakt. pediatr. 2020; 15(5): 68–72. (in Russian). DOI: 10.20953/1817-7646- 2020-5-68-72.
6. Kocareva S.V., Leonova I.A., Avtomonova T.S., Simahodskij A.S. Harakteristika fizi-cheskogo razvitiya detej v nachale sistematicheskogo obucheniya v nachal'noj shkole. [Characterics of physical development of children at the beginning of systematic learning at elementary school]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 13–7. (in Russian)
7. Gricinskaya V.L., Sendi S.S. Osobennosti fizicheskogo razvitiya i pitaniya shkol'nikov Respubliki Tyva. [Specificities of physical development and nutrition of schoolchildren of the Republic of Tuva]. Voprosy detskoj dietologii. 2012; 10(4): 6–8. (in Russian)
8. Tyatenkova N.N., Kuz'micheva A.P., Mityagova A.A. Funkcional'nye i adaptacionnye re-zervy sistemy krovoobrashcheniya u devochek 7–15 let. [Functional and adaptive reserves of circulatory system of girls aged 7 to 15]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2019; 9: 13–7. (in Russian)
9. Gritsinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. Kliniko-psikhologicheskie aspekty adaptatsii pervoklassnikov. [Clinical and psychological aspects of adaptation of first graders]. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2003; 23(3): 51–3. (in Russian)
10. Suvorova A.V., Chernyakina T.S., Yakubova I.Sh. Pokazateli funkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy shkol'nikov kak kriterij adaptacionnyh processov k intensivnoj uchebnoj deyatel'nosti. [Indicators of the functional state of the cardiovascular system of schoolchildren as a criterion for adaptive processes to intensive learning activities]. Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina, 2012; 4: 51–5. (in Russian)
11. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Fizicheskoe razvitie detej Sankt-Peterburga: k diskussii o metodah ocenki. [Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation]. Pediatr. Sankt-Peterburg. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36. (in Russian)
12. Gorelova I.V. Adaptaciya mladshih shkol'nikov k obucheniyu v shkole [Adaptation of junior schoolchildren to schooling]. Simbirskij nauch-nyj vestnik. 2014; 3(17): 98–9. (in Russian)
13. Gricinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. Individual'no-tipologicheskie zakonomernosti rosta i razvitiya detej. [Individual-typological patterns of growth and development of children]. Krasnoyarsk; 2005. (in Russian)
14. Gladkaya V.S., Gricinskaya V.L., Galaktionova M.Yu., Kilina O.Yu. Metody i metodika ocenki rosta i razvitiya detej: uchebnoe posobie [Methods and techniques for assessing the growth and development of children: textbook]. Abakan; 2017. (in Russian)

 ISSN 2221-2582

УДК 616.33-002.2-071.2-085+577.3+612.326.3+576.5+616.993.1+579.841.51

ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

© **Евгений Маркович Спивак**[1], **Анатолий Ильич Хавкин**[2, 3]

[1] Ярославский государственный медицинский университет. 150000, Ярославль, Революционная ул., 5
[2] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Контактная информация:
Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства.
E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280

Поступила: 05.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. В статье анализируется характер изменений клеточного состава желез желудка после курса антихеликобактерной терапии у детей с хроническим Hp-ассоциированным гастритом. Установлено, что в случаях отсутствия динамики или усиления воспаления в слизистой оболочке желудка наблюдается снижение числа специализированных эпителиоцитов: главных клеток в фундальных железах и париетальных в пилорических. При регрессе воспаления отмечается отчетливая тенденция к восстановлению клеточных субпопуляций, однако полной их нормализации не происходит даже через 12 месяцев после проведенной антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: *хронический гастрит; железы желудка; клеточный состав; антихеликобактерная терапия; дети.*

DYNAMIC FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE GLANDS OF THE GASTRIC ON THE BACKGROUND OF ANTI-HELICOBATER THERAPY

© **Evgeny M. Spivak**[1], **Anatoly I. Khavkin**[2, 3]

[1] Yaroslavl State Medical University. 150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya st., 5
[2] Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region. 115093, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya str., 62
[3] Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, st. Pobedy, 85

Contact information:
Anatoly I. Khavkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery of the Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region.
E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280

Received: 05.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. The article analyzes the nature of changes in the cellular composition of the gastric glands after a course of antihelicobacter therapy in children with chronic Hp-associated gastritis. It was found that in cases of lack of dynamics or increased inflammation in the gastric mucosa, there is a decrease in the number of specialized epithelial cells: the main cells in the fundal glands and parietal in the pyloric glands. With the regression of inflammation, there is a distinct tendency to restore cellular subpopulations, but their complete normalization does not occur even 12 months after the antihelicobacter therapy.

Key words: *chronic gastritis; gastric glands; cellular composition; anti-helicobacter therapy; children.*

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастрит (ХГ) занимает первое место в структуре гастродуоденальной патологии как у взрослых, так и у детей [1–4]. Учитывая неспецифичность клинических проявлений ХГ, решающее значение для верификации заболевания имеет патогистологическое исследование гастробиоптатов [5]. Анализ его результатов проводится в соответствии с визуально-аналоговой шкалой, которая основывается на полуколичественных критериях, что ограничивает ее диагностические возможности [6]. Особенно это актуально для детей в силу имеющихся у них анатомо-физиологических особенностей пищеварительного тракта и редкости

Таблица 1. Изменения клеточного состава фундальных и пилорических желез в зависимости от динамики выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка через 6 и 12 месяцев после лечения (% к исходным значениям до лечения)

Клетки желез желудка	Динамика выраженности воспаления			
	нет или увеличивается		уменьшается	
	через 6 месяцев (n=28)	через 12 месяцев (n=12)	через 6 месяцев (n=44)	через 12 месяцев (n=20)
Фундальные железы				
Главные	89,7	86,5	129,2**	139,8***
Париетальные	106,9	97,1	107,4	89,1*
Эндокринные	115,5	114,8	87,8**	80,8**
Пилорические железы				
Париетальные	61,8	47,1	144,0***	411,0***
Эндокринные	86,3	99,4	76,8*	99,3

Примечания. * — p <0,05; ** — p <0,01; *** — p <0,005. В таблице не отражена динамика количества добавочных клеток в связи с отсутствием значимых изменений.

атрофических изменений в слизистой оболочке желудка [7–9]. Учитывая высокую распространенность хеликобактериоза в РФ [6], роль *Helicobacter pylori* (Hp) и связанных с ним возбудителей в возникновении атрофических гастритов у детей [10–14] и возможность сохранения морфологических изменений даже после эрадикации Hp [15], перспективным является морфометрический анализ с динамической оценкой клеточного состава желез слизистой оболочки желудка [16].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить динамику клеточного состава фундальных и пилорических желез после курса антихеликобактерной терапии при хроническом гастрите у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено морфологическое исследование материалов гастробиопсии у детей 8–14 лет с хроническим Hp-ассоциированным гастритом до и через 6 (n=72) и 12 (n=32) месяцев после курса антихеликобактерной терапии (АХБТ). Выраженность и активность воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ) оценивали по стандартной визуально-аналоговой шкале. У 40 пациентов регистрировали выраженное, у 32 — умеренное активное воспаление СОЖ. Срезы гастробиоптатов окрашивали гематоксилином–эозином и шифф-йодной кислотой с альциановым синим (PAS-реакция). Морфометрический анализ включал определение цитологического состава фундальных и пилорических желез: числа главных, париетальных, эндокринных и добавочных клеток из расчета на 1000 эпителиоцитов СОЖ (‰) до и после лечения. Их количество сопоставляли с условной нормой, полученной при гистологическом исследовании СОЖ детей без признаков ее воспаления [16]. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программы StatPlus 2009. Для оценки достоверности различий применяли критерий Манна–Уитни, в случае относительных величин (%) — критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам повторного обследования пациентов сформировано две группы. В первую группу вошли дети, у которых после лечения сохранялась прежняя степень выраженности воспаления или наблюдалось ее увеличение. Через 6 месяцев после курса АХБТ таких пациентов было 44, а спустя 12 месяцев — 20. Вторую группу составили больные, у которых при повторных исследованиях гастробиоптатов, проведенных с такими же интервалами, после лечения отмечался регресс воспалительного процесса в СОЖ (соответственно 28 и 12 детей). Динамику клеточного состава фундальных и пилорических желез СОЖ выражали в процентах к исходным значениям до начала лечения (табл. 1).

При повторных патогистологических исследованиях гастробиоптатов после курса АХБТ детей без динамики или с прогрессированием воспаления во всех случаях установлено наличие Hp, что свидетельствует об отсутствии эрадикации инфекта и неуспешности лечения.

Установлено, что регресс воспаления в теле желудка сопровождается значимым увеличением количества главных клеток в фундальных железах, хотя в абсолютном выражении оно не достигает нормы даже через 12 месяцев после курса АХБТ, составляя 330±10‰ против 464±11‰ в здоровой

СОЖ (p <0,005). Во второй группе пациентов, напротив, наблюдается дальнейшее снижение этой клеточной субпопуляции.

Показано, что по мере прогрессирования воспаления в фундальных железах при ХГ увеличивается число париетальных клеток [7]. По нашим данным, через 6 месяцев после курса АХБТ их количество превышает референсные значения в обеих группах детей с ХГ, а значимое его снижение регистрируется только через 12 месяцев при регрессе выраженности процесса. Прогрессирование воспаления сопряжено с еще большим уменьшением этой клеточной субпопуляции — до 14±8‰.

Пул эндокриноцитов демонстрирует разнонаправленные изменения в зависимости от динамики воспаления в теле желудка. При отсутствии его регресса или увеличении степени количество этих клеток в фундальных железах существенно возрастает, тогда как стихание воспалительного процесса, наоборот, сопровождается их снижением. Следует отметить, что в абсолютном выражении число эндокриноцитов даже через 12 месяцев после курса АХБТ и стихания воспаления остается увеличенным по сравнению с нормой более чем вдвое (139±13‰ против 61±3‰, p <0,001).

Особенностью здоровой СОЖ детей является наличие париетальных клеток в антральном отделе желудка, составляющих в среднем 61±13‰ [16]. При обострении ХГ их число снижается [6, 7, 11].

Катамнестическое наблюдение показало, что регресс воспаления через год приводит к полному восстановлению количества париетальных клеток в пилорических железах, которое в относительном выражении возрастает более чем в 4 раза, достигая нормы (61±6‰).

Положительная динамика воспалительного процесса в антральном отделе желудка сопровождается некоторым сокращением числа эндокриноцитов при обследовании через 6 месяцев после курса АХБТ, которое опять возрастает к 12 месяцам. Морфометрический анализ выявил сохранение гиперплазии этого клеточного пула у детей с ХГ даже через год после лечения.

Таким образом, результаты исследования подтверждают сопряженность перестройки клеточного состава желез СОЖ со степенью выраженности воспаления. Наблюдается высокая пластичность клеточного обновления при устранении или ослаблении действия патогенных факторов. Это свидетельствует о сохранности пула стволовых клеток (пролиферативного компартмента) у детей с ХГ, что дает возможность для регенерации поврежденной СОЖ. Отсутствие положительной динамики клеточного состава фундальных и пилорических желез, особенно пула эндокриноцитов, по-нашему мнению, может быть объяснено сохранением Hp, что поддерживает патологическую стимуляцию G-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие динамики или усиление воспаления в слизистой оболочке желудка после антихеликобактерного лечения у детей с хроническим гастритом сопровождается значительными нарушениями клеточного состава желез желудка. При регрессе воспаления наблюдается отчетливая тенденция к его улучшению, однако полной нормализации не происходит даже через 12 месяцев после проведенной антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгалёв И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий Врач. 2021; 2 (24): 30–4.
2. Sepponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2015; 6(50): 657–67.
3. Хорошинина Л.П., Антонова А.М., Балабанова О.Л. и др. Гериатрическая гастроэнтерология. Руководство для врачей. Сер. Библиотека врача-гериатра. М.; 2022.
4. Новикова В.П., Карпеева Ю.С. Хронический гастрит. В книге: Детские болезни. Никитина И.Л., Кельмансон И.А., Васичкина Е.С. и др. Учебник для студентов медицинских вузов. Под редакцией Никитиной И.Л. СПб.; 2020: 217–38.
5. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
6. Спивак Е.М., Левит Р.М., Хавкин А.И. и др. Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 6(11): 24–7.
7. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2013; 2(11): 63–5.
8. Азанчевская С.В., Сидоркин А.О., Фадеева Д.В., Новикова В.П. Неопределенная атрофия слизистой оболочки желудка у детей. В сборнике: Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Материалы Российского форума. 2010: 32–3.
9. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Аничков Н.М., Сидоркин А.О. Неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2009; 2-3: М2.
10. Новикова В.П., Цех О.М., Барышникова Н.В., Смирнова А.С. Распространенность инфекции

Helicobacter pylori среди населения Санкт-Петербурга. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 2-3: М68–68а.
11. Хавкин А.И. Клинические варианты и иммуноморфологические основы формирования хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей в обосновании дифференцированной патогенетической терапии. Автореферат дис. ... д.м.н. М.; 1993.
12. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Антонов П.В., Любимов Ю.А. Антитела к H^+/K^+-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 3: 5–6.
13. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.П. и др. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 4: 40–3.
14. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Абдул С.Ш. и др. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна-Барра у детей, имеющих высокий уровень антител к H^+/K^+-АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 4: 78–81.
15. Gurova M.M., Romanova T., Popova V.S., Novikova V.P. Risk factors for the preservation of morphological changes in the gastric mucosa after eradication therapy for Helicobacter pylori infection in children with chronic gastritis. Drug Invention Today. 2018; 10(9): 3601–5.
16. Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Особенности клеточного состава желез слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 3(13): 14–6.

REFERENCES

1. Dolgalyov I.V., Kareva E.N., Lyalyukova E.A., Pavlova N.V. Hronicheskij gastrit: ot gistologicheskogo protokola do obosnovaniya etiopatogeneticheskoj terapii. [Hronic gastritis: from a histological protocol to the rationale for etiopathogenetic therapy]. Lechashchij Vrach. 2021; 2(24): 30–4. (in Russian)
2. Sepponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2015; 6(50): 657–67.
3. Horoshinina L.P., Antonova A.M., Balabanova O.L. i dr. Geriatricheskaya gastroenterologiya [Geriatric gastroenterology]. Rukovodstvo dlya vrachej. Ser. Biblioteka vracha-geriatra. Moskva; 2022. (in Russian)
4. Novikova V.P., Karpeeva Yu.S. Hronicheskij gastrit [Chronic gastritis]. V knige: Detskie bolezni [Children's diseases]. Nikitina I.L., Kel'manson I.A., Vasichkina E.S. i dr. Uchebnik dlya studentov medicinskih vuzov. Pod redakciej Nikitinoj I.L. Sankt-Peterburg; 2020: 217–38. (in Russian)
5. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika boleznej zheludka i kishechnika. [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moskva: Triada-H Publ.; 1998. (in Russian)
6. Spivak E.M., Levit R.M., Havkin A.I. i dr. Patomorfologicheskaya harakteristika vospalitel'nogo processa v slizistoj obolochke zheludka pri hronicheskom gastroduodenite u detej. [Pathomorphological characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2013; 6(11): 24–7. (in Russian)
7. Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. K voprosu ob atroficheskom gastrite a detskom vozraste. [To the question of atrophic gastritis in childhood]. Voprosy detskoj dietologii. 2013; 2(11): 63–5. (in Russian)
8. Azanchevskaya S.V., Sidorkin A.O., Fadeeva D.V., Novikova V.P. Neopredelennaya atrofiya slizistoj obolochki zheludka u detej. [Indeterminate atrophy of the gastric mucosa in children]. V sbornike: Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovacii, dostizheniya. Materialy Rossijskogo foruma. 2010: 32–3. (in Russian)
9. Azanchevskaya S.V., Novikova V.P., Anichkov N.M., Sidorkin A.O. Nemorfologicheskie markery atrofii slizistoj obolochki zheludka pri hronicheskom gastrite. [Non-morphological markers of atrophy of the gastric mucosa in chronic gastritis]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2009; 2–3: M2. (in Russian)
10. Novikova V.P., Cekh O.M., Baryshnikova N.V., Smirnova A.S. Rasprostranennost' infekcii Helicobacter pylori sredi naseleniya Sankt-Peterburga. [The prevalence of Helicobacter pylori infection among the population of St. Petersburg]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2011; 2–3: M68–68a. (in Russian)
11. Khavkin A.I. Klinicheskiye varianty i immunomorfologicheskiye osnovy formirovaniya khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u detey v obosnovanii differentsirovannoy patogeneticheskoy terapii. [Clinical variants and immunomorphological bases of the formation of chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum in children in the substantiation of differentiated pathogenetic therapy]. Avtoreferat dis. ... d.m.n. Moscow; 1993. (in Russian)
12. Tkachenko E.I., Novikova V.P., Antonov P.V., Lyubimov Yu.A. Antitela k N+/K+-ATF-aze parietal'nyh kletok zheludka u detej s NR-associirovannym hronicheskim gastritom. [Antibodies to H^+/K^+-ATPase of gastric parietal cells in children with HP-associated

chronic gastritis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2003; 3: 5–6. (in Russian)
13. Novikova V.P., Yur'ev V.V., Tkachenko E.P. i dr. Hronicheskij gastrit u detej s soputstvuyushchimi zabolevaniyami shchitovidnoj zhelezy. [Chronic gastritis in children with concomitant thyroid diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2003; 4: 40–3. (in Russian)
14. Tkachenko E.I., Novikova V.P., Abdul S.Sh. i dr. Hronicheskaya virusnaya infekciya Epshtejna-Barra u detej, imeyushchih vysokij uroven' antitel k N^+/K^+-ATFaze parietal'nyh kletok zheludka v syvorotke krovi. [Chronic Epstein-Barr virus infection in children with high levels of antibodies to H^+/K^+-ATPase of gastric parietal cells in the blood serum]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2005; 4: 78–81. (in Russian)
15. Gurova M.M., Romanova T., Popova V.S., Novikova V.P. Risk factors for the preservation of morphological changes in the gastric mucosa after eradication therapy for Helicobacter pylori infection in children with chronic gastritis. Drug Invention Today. 2018; 10(9): 3601–5.
16. Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Osobennosti kletochnogo sostava zhelez slizistoj obolochki zheludka u detej i podrostkov [Features of the cellular composition of the glands of the gastric mucosa in children and adolescents]. Voprosy detskoj dietologii. 2015; 3(13): 14–6. (in Russian)

УДК 37.018.432+642.58+371.217.2+347.157+613.2+303.447.3+577.16

ОБРАЗОВАНИЕ РОДИТЕЛЕЙ ПО ВОПРОСАМ ОРГАНИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ

© Мария Владимировна Гмошинская, Адиля Ильгизовна Сафронова, Ирина Владимировна Алешина, Марина Александровна Тоболева

Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии. 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14

Контактная информация:
Мария Владимировна Гмошинская — д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория возрастной нутрициологии.
E-mail: mgmosh@yandex.ru

Поступила: 07.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. Статья посвящена организации питания детей, находящихся на домашнем обучении. Эта проблема актуальна как в период сложной эпидемиологической ситуации при дистанционной форме обучения, так и в ситуациях, когда ребенок по состоянию здоровья находится на домашней форме обучения. Эта информация должна быть доступна родителям и может быть вывешена на сайтах школ.

Ключевые слова: *школьники; питание; дистанционное обучение.*

EDUCATION OF PARENTS ON CATERING FOR SCHOOLCHILDREN IN DISTANCE LEARNING

© Maria V. Gmoshinskaya, Adilya I. Safronova, Irina V. Aleshina, Marina A. Toboleva

Federal Research Center Nutrition and Biotechnology. 109240, Moscow, Ustinsky proezd, 2/14

Contact information:
Maria V. Gmoshinskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading Scientist. cf. age-related nutritional laboratory.
E-mail: mgmosh@yandex.ru

Received: 07.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. The article is devoted to the organization of nutrition for children who are homeschooled. This problem is relevant both during a difficult epidemiological situation with distance learning, and in situations where the child is at home for health reasons. This information should be available to parents and should be posted on school websites.

Key words: *schoolchildren; nutrition; distance learning.*

Многочисленные исследования показывают, что среди современных школьников отмечается снижение потребления продуктов животного происхождения (мяса, молока, рыбы), овощей и фруктов при одновременном увеличении употребления хлеба, круп и макаронных изделий, часто имеют место нарушения режима [1–3]. Такое нерациональное питание не способно удовлетворить потребность в ряде витаминов и минеральных веществ [4–10]. Изучению организации питания детей посвящено большое количество исследований. В ранее проведенных работах показано, что доля детей, ежедневно потребляющих такие продукты, как молоко, кисломолочные напитки, мясо, составляет 22–43%. Вместе с тем не реже 3–4 раз в неделю майонез потребляют 21 и 28% учащихся, кетчуп — 23 и 31% детей, сладкие газированные напитки 3–4 раза в неделю потребляют 6–16% детей 7–10 лет и 11–18 лет соответственно [11]. Даже дети, имеющие хронические заболевания, знающие о необходимости соблюдать диету, имеют такую же структуру питания [12–15].

Дистанционное обучение откладывает свой отпечаток на организацию питания детей и подростков в домашних условиях. При дистанционном обучении (в период сложной эпидемиологической ситуации, домашнем обучении и др.) увеличивается доступ к выбору продуктов, снижается родительский контроль за питанием школьников, что наглядно показало недавно проведенное исследование. Повышение самостоятельности в выборе пищи у школьников усугубляет нарушения структуры питания детей. На основании данных опроса родителей детей школьного возраста, проведенного сотруд-

никами лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», было установлено, что во время дистанционного обучения почти половина детей получали горячее питание 2 раза в день и менее. Половина детей перекусывают 3 раза в день и более. В период дистанционного обучения школьники потребляют достоверно чаще по сравнению с внедистанционным обучением такие продукты, как яйца, макароны, картофель, соки, сахар, шоколад, чипсы (сухарики), сладкие газированные напитки, и достоверно реже такие продукты, как молоко и молочные продукты, рыба, мясо, крупы, овощи, фрукты, орехи [16]. Аналогичные результаты получены при опросе студентов, находящихся на дистанционном обучении [17–19]. Результаты проведенных исследований также свидетельствуют о необходимости широкого внедрения в практику образовательных программ по вопросам здорового питания среди детей школьного возраста и их родителей, врачей школ и средних учебных заведений [20–23], с акцентом на практическую реализацию их в домашних условиях, с учетом различных форм организации учебного процесса.

В ситуации, когда дети находятся на дистанционном обучении, родителям следует уделять повышенное внимание организации их питания. Питание ребенку следует приготовить заранее и оставлять в контейнерах на нужное количество приемов пищи (2–3 приема) при условии, что он сможет самостоятельно разогреть еду. В другие контейнеры помещают очищенные овощи, салаты, не требующие разогрева и готовые к употреблению. Если ребенок этого сделать не может, необходимо горячие блюда поместить в кружки-термосы (суп, кашу, второе). Нужно заранее поэкспериментировать с термосом, насколько он хорошо держит тепло (чтобы блюдо через 3–4 часа было теплым, но не горячим, чтобы ребенок не обжегся). Если термокружка или термос очень хорошо сохраняют температуру, в них следует помещать блюдо, температура которого не более 50–60 °С.

Ребенку также необходимо оставить бутилированную или кипяченую воду, сок в фабричной упаковке (порционный, чтобы избежать его избыточного потребления), кисломолочные продукты в штучной упаковке. Перекусы на день следует обговорить с ребенком заранее. Организация правильного питания школьника во время дистанционного обучения зависит от приверженности всей семьи здоровому питанию. Конфеты, шоколад, кондитерские изделия следует оставлять ребенку в строго ограниченном количестве. В свободном доступе могут быть фрукты и очищенные овощи, питьевая вода.

Следует учитывать, что физическая нагрузка в период дистанционного обучения значительно снижается, и ее необходимо компенсировать зарядкой, прогулкой, физическими упражнениями на свежем воздухе.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ

Во-первых, следует учесть особенности физической активности ребенка, снижающейся при соблюдении домашнего режима, и исключить риск избыточного поступления пищевых веществ и энергии. Во-вторых, обеспечить достаточное количество нутриентов, способных повышать устойчивость к инфекциям.

При организации питания и выборе продуктов и блюд необходимо учитывать сложившийся стереотип питания. Питание не должно быть нагрузочным, и его организуют из легкоусвояемых продуктов и блюд с использованием щадящих способов кулинарной обработки.

Домашний режим вносит коррективы в энергетическую ценность рациона ребенка, уменьшая ее в среднем на 15%. Следует ограничить потребление: хлеба, особенно пшеничного; напитков, содержащих добавленный сахар (компотов, морсов и др.); кондитерских, а также колбасных изделий. При этом важно обеспечить организм поступлением достаточного количества полноценного белка, поддерживающего иммунную систему организма.

Следует уделять повышенное внимание продуктам, обогащенным витаминами, минеральными веществами. Необходимо контролировать достаточное поступление овощей, фруктов (источников фенольных соединений — природных антиоксидантов), молочных продуктов, особенно кисломолочных. Кисломолочные продукты способны оказывать положительное влияние на состояние кишечной микробиоты и ассоциированные с ней иммунные функции, особенно в случае обогащения их пробиотическими микроорганизмами (бифидо- и лактобактериями).

Оптимальный для школьников суточный рацион распределяется следующим образом: три основных приема пищи с горячим блюдом и не менее двух дополнительных приемов пищи (второй завтрак, полдник). Дополнительным приемом пищи служит питание «на ночь», но это подразумевает, что ребенок должен его получить не менее чем за два часа до сна.

Распределять приемы пищи ребенка следует с учетом особенностей его режима дня. Следует правильно организовать и наполнение каждого приема пищи. Основные приемы пищи должны обеспечить достаточное поступление белков, жиров и углеводов. Именно поэтому блюда, богатые углеводами, — каши, макаронные изделия, мюсли — дополняются в обязательном порядке источниками белка — сыром, творогом, яйцом (омлетом), запеченным мясом.

Завтрак должен быть плотным. Известно, что правильно организованный завтрак помогает избегать переизбытка калорий в течение дня. На завтрак предлагайте ребенку кашу (или макаронные изделия, мюсли), блюда из яиц, творог, горячий напиток.

Если на завтрак предлагается каша, тогда на ужин — овощи с мясом, рыбой или блюдо из творога. На завтрак творог — на ужин не творожная запеканка и т.д.

Обед включает три-четыре блюда: салат, суп, второе (с обязательным включением мяса или рыбы), напиток.

Полдник обычно состоит из молочного продукта (творожное блюдо, йогурт, кефир и др.), хлебобулочного изделия или выпечки, фруктов или ягод.

Ужин обязательно включает горячее блюдо (овощное, крупяное, творожное и т.п.) и горячий напиток.

Не следует после обеда предлагать ребенку чай, кофе, какао, молоко. Содержащиеся в этих продуктах вещества препятствуют усвоению железа, цинка, витамина B_{12}, которые организм получает в основном в составе обеда из мясных блюд. Не случайно третьими блюдами традиционно являются компоты и морсы.

В качестве перекуса можно рекомендовать: фрукты, сухофрукты, небольшое количество орехов, кисломолочные напитки (йогурт питьевой, биолакт, кефир, ряженку и др.), батончики типа мюсли, зерновые батончики, смузи, хлебцы.

Внимание следует уделить щадящей кулинарной обработке продуктов и блюд. Наиболее подходящими способами приготовления пищи являются отваривание, тушение, запекание, приготовление на пару.

НУЖНЫ ЛИ ШКОЛЬНИКУ ВИТАМИНЫ?

Витамины — жизненно важные, незаменимые пищевые вещества, необходимые для нормального обмена веществ, роста и развития организма. Они также способствуют защите от болезней и факторов внешней среды, обеспечивают все жизненно важные функции организма. Сниженное потребление витаминов ухудшает активность иммунной системы, увеличивает частоту и усиливает тяжесть респираторных заболеваний, снижает работоспособность, внимание, сосредоточенность учащихся, негативно отражается на успеваемости.

Большинство родителей профилактику дефицита витаминов у ребенка традиционно связывают с увеличением в рационе питания сезонных овощей и фруктов. Безусловно, ежедневное включение в рацион ребенка свежих овощей, фруктов, зелени — важное условие обеспечения здоровья. Однако обеспечить только за счет овощей и фруктов поступление в организм всех необходимых витаминов, в том числе жирорастворимых, в нужном количестве невозможно. Недостаток витаминов в питании можно компенсировать обогащенными продуктами питания или витаминно-минеральными комплексами, подобранными в соответствии с возрастом ребенка и особенностями его здоровья.

ПИТЬЕВОЙ РЕЖИМ ШКОЛЬНИКА

Вода является не просто средством для утоления жажды, она — важнейшая составная часть организма и необходима для правильного функционирования всех органов и систем. Вода требуется для переваривания и всасывания пищи, работы кровеносной системы; регуляции температуры тела, для выведения продуктов обмена веществ и токсинов, поступающих из внешней среды или образующихся в результате различных заболеваний. Кроме того, она служит для организма источником минеральных элементов, например, фтора и кальция. Как недостаток, так и избыток минеральных солей в воде неблагоприятен для здоровья.

Вода поступает в наш организм и с жидкостями, и с пищевыми продуктами. Содержание воды в продуктах очень различно, особенно много ее в овощах и фруктах. Например, количество воды в свежих огурцах превышает 95%.

Потребность младших школьников в воде составляет около 1000 мл в сутки, а старших — до 1500 мл. Речь идет именно о питьевой воде. Дополнительные количества воды потребуются при жаркой погоде (выше 25 °С), низкой влажности, повышенной физической нагрузке (если ребенок занимается спортом), в период заболеваний.

Как показывает практика, питьевой режим современных школьников далек от оптимального. Дети отучились пить воду. Вода подменяется компотами, морсами и другими сладкими напитками, что приводит к избыточному поступлению в организм углеводов. Следует помнить, что чай, кофейный напиток, какао, а также нектары, соки, компоты и другие напитки, являются пищевыми продуктами и не могут заменять воду. Они используются в составе приемов пищи: завтрака, обеда, полдника, ужина.

Приучать ребенка утолять жажду водой следует с раннего возраста. Не надо заставлять пить сразу большое количество (кружками, стаканами), надо научить пить глотками в промежутках между приемами пищи. Вода дома должна быть в свободном доступе. Это может быть и бутилированная вода, кипяченая вода комнатной температуры. Хорошо ее поставить на рабочий стол ребенка, который много времени проводит за выполнением домашних заданий. Воду следует давать с собой ребенку на прогулки, на занятия.

ISSN 2221-2582

Воды первой категории не подвергаются хлорированию и отвечают всем требованиям безопасности. К водам высшей категории предъявляются более жесткие требования. Они полезны, поскольку содержат необходимые для нашего организма количества важных микроэлементов — кальция, магния, калия, бикарбонатов, йода, фтора.

Существуют воды с высоким содержанием отдельных минеральных веществ, что придает им особые свойства. Такие воды относятся к лечебным (с наибольшим присутствием минералов) или к лечебно-столовым. Лечебные и лечебно-столовые воды применяются по назначению врача у детей и взрослых. Они нуждаются в дозировании и не подходят для постоянного использования.

На этикетках бутылок с водой всегда указывается, к какому виду она относится и каков ее состав, а также каковы условия ее хранения и сколько она может храниться после вскрытия. Пластиковые бутылки для воды повторно использовать не следует.

Информирование родителей по организации питания школьников в домашних условиях при дистанционном обучении способствует оптимизации питания детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рычкова С.В., Новикова В.П., Васильев И.В. и др. Состояние здоровья, образ жизни и питание школьников Санкт-Петербурга. Клиническое питание. 2005; 1: 4–5.
2. Захарченко В.М., Новикова В.П., Успенский Ю.П. и др. Пищевое поведение у детей школьного возраста и влияющие на него факторы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009; 4: 268–73.
3. Куткина М.Н., Булатова Е.М., Завьялова А.Н., Шестакова М.Д. Питание детей школьного возраста в Санкт-Петербурге. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (1): 316.
4. Онищенко Г.Г. Задачи и стратегия школьного питания в современных условиях. Вопросы питания. 2009; 8 (1): 16–22.
5. Montenegro-Bethancourt G., Johner S.A., Remer T. Contribution of fruit and vegetable intake to hydration status in schoolchildren. Am. J. Clin. Nutr. 2013; 98 (4): 1103–12.
6. De Sa J., Lock K. Will European agricultural policy for school fruit and vegetables improve public health? A review of school fruit and vegetable programmes. Eur. J. Public Health. 2008; 18 (6): 558–68.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. и др. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. Российский педиатрический журнал. 2013; 5: 4–14.
8. Завьялова А.Н., Булатова Е.М., Вржесинская О.А. и др. Обеспеченность витаминами и возможности диетической коррекции полигиповитаминоза у школьников Санкт-Петербурга. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 4: 35–9.
9. Завьялова А.Н., Булатова Е.М., Вржесинская О.А. и др. Обеспеченность витаминами школьников Санкт-Петербурга и возможности диетической коррекции полигиповитаминоза. Вопросы детской диетологии. 2009; 7(5): 24–9.
10. Спиричев В.Б., Завьялова А.Н., Колесникова С.А., Булатова Е.М. Недостаток микронутриентов в питании детского населения и пути его коррекции. Клиническое питание. 2006; 3: 18–20.
11. Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Олюшина Е.А. и др. Особенности питания современных школьников различных возрастных групп. Фарматека. Педиатрия. 2020; (9): 74–80. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.9.74-80.
12. Новикова В.П., Комисарова М.Ю., Богушевич С.В. Питание школьников, страдающих ожирением и хроническим гастродуоденитом. В книге: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России. Под общей редакцией акад. РАМН В.А.Таболина. 2007: 162.
13. Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Атлякова А.Б. Домашняя диетотерапия воспалительных заболеваний кишечника у детей. Желаемое и действительное. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9 (2): 69–78.
14. Алешина Е.И., Новикова В.П., Гурьева В.А., Комиссарова М.Ю. Питание и пищевое поведение детей с ожирением II-III степени и сопутствующим хроническим гастродуоденитом. Охрана материнства и детства. 2012; 1: 7.
15. Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Юрьев В.В. Особенности питания подростков с различным трофологическим статусом, страдающих хроническим гастродуоденитом. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2007; 8(3): 45–7.
16. Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Сафронова А.И. и др. Особенности питания детей школьного возраста в период дистанционного обучения. Фарматека. 2021; (9): 39–44. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.9.39-44.
17. Москвина А.Р., Пашкова Е.П. Физическая активность и психоэмоциональные отклонения пищевого поведения студентов СПбГПМУ в период дистанционного обучения. В сборнике: Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования. Сборник научных трудов по материалам VII Всероссийской с международным участием студенческой научно-образовательной конференции. Редколлегия: Р.Е. Калинин, И.А. Сучков. Рязань; 2021: 134–5.
18. Zavyalova A.N., Moskvina A.R., Pashkova E.P., Slobodchikova M.P. Eating habits and physical activity

of the medical students during the covid-19 pandemic. Clinical Nutrition ESPEN. 2021; 46: S626–7.
19. Мельникова И.Ю., Шаповалов Е.Г., Храмцова Е.Г. Особенности пищевого поведения студентов медиков в период объявленной пандемии инфекции COVID 19. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 61–6.
20. Никитина И.Л., Новикова В.П., Алешина Е.И. и др. Питание подростков. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2017.
21. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г. и др. Питание здорового и больного ребенка. СПб.; 2020: Часть I.
22. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Акимова С.Л., Обуховская А.С. Программа курса по формированию культуры здорового питания и правильного пищевого поведения обучающейся молодежи. Методическое пособие для врачей средних и высших учебных заведений. СПб.; 2015.
23. Новикова В.П., Леонова И.А., Акимова С.Л. Правильное питание и пищевое поведение в молодом возрасте. Методическое пособие для врачей средних и высших учебных заведений. СПб.; 2015.

REFERENCES

1. Rychkova S.V., Novikova V.P., Vasil'yev I.V. i dr. Sostoyaniye zdorov'ya, obraz zhizni i pitaniye shkol'nikov Sankt-Peterburga. [Health status, lifestyle and nutrition of schoolchildren in St. Petersburg]. Klinicheskoye pitaniye. 2005; 1: 4–5. (in Russian)
2. Zakharchenko V.M., Novikova V.P., Uspenskiy Yu.P. i dr. Pishchevoye povedeniye u detey shkol'nogo vozrasta i vliyayushchiye na nego faktory. [Eating behavior in children of school age and factors influencing it]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina. 2009; 4: 268–73. (in Russian)
3. Kutkina M.N., Bulatova Ye.M., Zav'yalova A.N., Shestakova M.D. Pitaniye detey shkol'nogo vozrasta v Sankt-Peterburge. [Meals for school-age children in St. Petersburg]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2006; 5 (1): 316. (in Russian)
4. Onishchenko G.G. Zadachi i strategiya shkol'nogo pitaniya v sovremennykh usloviyakh. [Tasks and strategy of school meals in modern conditions]. Voprosy pitaniya. 2009; 8 (1): 16–22. (in Russian)
5. Montenegro-Bethancourt G., Johner S.A., Remer T. Contribution of fruit and vegetable intake to hydration status in schoolchildren. Am. J. Clin. Nutr. 2013; 98 (4): 1103–12.
6. De Sa J., Lock K. Will European agricultural policy for school fruit and vegetables improve public health? A review of school fruit and vegetable programmes. Eur. J. Public Health. 2008; 18 (6): 558–68.
7. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'in A.G. i dr. Nauchnyye issledovaniya v pediatrii: napravleniya, dostizheniya, perspektivy. [Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2013; 5: 4–14. (in Russian)
8. Zav'yalova A.N., Bulatova Ye.M., Vrzhesinskaya O.A. i dr. Obespechennost' vitaminami i vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii poligipovitaminoza u shkol'nikov Sankt-Peterburga. [Provision with vitamins and the possibility of dietary correction of polyhypovitaminosis in schoolchildren of St. Petersburg]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2011; 4: 35–9. (in Russian)
9. Zav'yalova A.N., Bulatova Ye.M., Vrzhesinskaya O.A. i dr. Obespechennost' vitaminami shkol'nikov Sankt-Peterburga i vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii poligipovitaminoza. [Provision with vitamins of St. Petersburg schoolchildren and the possibility of dietary correction of polyhypovitaminosis]. Voprosy detskoy diyetologii. 2009; 7(5): 24–9. (in Russian)
10. Spirichev V.B., Zav'yalova A.N., Kolesnikova S.A., Bulatova Ye.M. Nedostatok mikronutriyentov v pitanii detskogo naseleniya i puti yego korrektsii. [The lack of micronutrients in the nutrition of the child population and ways to correct it]. Klinicheskoye pitaniye. 2006; 3: 18–20. (in Russian)
11. Pyr'yeva Ye.A., Gmoshinskaya M.V., Olyushina Ye.A. i dr. Osobennosti pitaniya sovremennykh shkol'nikov razlichnykh vozrastnykh grupp. [Peculiarities of nutrition of modern schoolchildren of various age groups]. Farmateka. Pediatriya. 2020; (9): 74–80. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.9.74-80. (in Russian)
12. Novikova V.P., Komisarova M.Yu., Bogushevich S.V. Pitaniye shkol'nikov, stradayushchikh ozhireniyem i khronicheskim gastroduodenitom. [Nutrition of schoolchildren suffering from obesity and chronic gastroduodenitis]. V knige: Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Materialy XIV Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii. Pod obshchey redaktsiyey akad. RAMN V.A.Tabolina. 2007: 162. (in Russian)
13. Zav'yalova A.N., Yakovleva M.N., Atlyakova A.B. Domashnyaya diyetoterapiya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika u detey. [Home diet therapy for inflammatory bowel disease in children]. Zhelayemoye i deystvitel'noye. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9 (2): 69–78. (in Russian)
14. Aleshina Ye.I., Novikova V.P., Gur'yeva V.A., Komissarova M.Yu. Pitaniye i pishchevoye povedeniye detey s ozhireniyem II-III stepeni i soputstvuyushchim khronicheskim gastroduodenitom [Nutrition and eating behavior of children with II-III degree obesity and concomitant chronic gastroduodenitis]. Okhrana materinstva i detstva. 2012; 1:7. (in Russian)
15. Komissarova M.Yu., Novikova V.P., Yur'yev V.V. Osobennosti pitaniya podrostkov s razlichnym trofolo-

gicheskim statusom, stradayushchikh khronicheskim gastroduodenitom. [Features of nutrition of adolescents with different trophological status, suffering from chronic gastroduodenitis]. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova. 2007; 8(3): 45–7. (in Russian)

16. Pyr'yeva Ye.A., Gmoshinskaya M.V., Safronova A.I. i dr. Osobennosti pitaniya detey shkol'nogo vozrasta v period distantsionnogo obucheniya. [Peculiarities of nutrition of children of school age during distance learning]. Farmateka. 2021; (9): 39–44. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.9.39-44. (in Russian)
17. Moskvina A.R., Pashkova Ye.P. Fizicheskaya aktivnost' i psikhoemotsional'nyye otkloneniya pishchevogo povedeniya studentov SPbGPMU v period distantsionnogo obucheniya. [Physical activity and psycho-emotional deviations in the eating behavior of students of St. Petersburg State Pediatric Medical University during distance learning]. V sbornike: Aktual'nyye voprosy studencheskoy meditsinskoy nauki i obrazovaniya. Sbornik nauchnykh trudov po materialam VII Vserossiyskoy s mezhdunarodnym uchastiyem studencheskoy nauchno-obrazovatel'noy konferentsii. Redkollegiya: R.Ye. Kalinin, I.A. Suchkov. Ryazan', 2021: 134–5. (in Russian)
18. Zavyalova A.N., Moskvina A.R., Pashkova E.P., Slobodchikova M.P. Eating habits and physical activity of the medical students during the covid-19 pandemic. Clinical Nutrition ESPEN. 2021; 46: S626–7.
19. Mel'nikova I.YU., Shapovalov Ye.G., Khramtsova Ye.G. Osobennosti pishchevogo povedeniya studentov medikov v period ob»yavlennoy pandemii infektsii COVID 19. [Peculiarities of eating behavior of medical students during the declared pandemic of COVID-19 infection]. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 61–6. (in Russian)
20. Nikitina I.L., Novikova V.P., Aleshina Ye.I. i dr. Pitaniye podrostkov. [Nutrition of adolescents]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Sankt-Peterburg; 2017. (in Russian)
21. Simakhodskiy A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G. i dr. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. Sankt-Peterburg; 2020: Chast' I. (in Russian)
22. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Akimova S.L., Obukhovskaya A.S. Programma kursa po formirovaniyu kul'tury zdorovogo pitaniya i pravil'nogo pishchevogo povedeniya obuchayushcheysya molodezhi. [The program of the course on the formation of a culture of healthy eating and proper eating behavior of young people]. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey srednikh i vysshikh uchebnykh zavedeniy. Sankt-Peterburg; 2015. (in Russian)
23. Novikova V.P., Leonova I.A., Akimova S.L. Pravil'noye pitaniye i pishchevoye povedeniye v molodom vozraste. [Proper nutrition and eating behavior at a young age]. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey srednikh i vysshikh uchebnykh zavedeniy. Sankt-Peterburg; 2015. (in Russian)

УДК 303.447.3+616.155.392-036.11-08+578.834.1+616.24-002+616-092.19

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID-19 ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНОГО В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

© Ольга Леонардовна Афончикова[1], Валентина Николаевна Белозерцева[1], Александр Зиновьевич Печиборщ[1], Любовь Михайловна Починяева[2], Ольга Викторовна Суковатова[1], Маргарита Ивановна Шишкина[1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
[2] Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, Бухарестская ул., 134

Контактная информация:
Ольга Леонардовна Афончикова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии.
E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID 0000-0003-1668-0285

Поступила: 02.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. По данным многочисленных исследований, заболеваемость детей новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COronaVIrusDisease 2019) существенно ниже по сравнению с взрослыми и протекает преимущественно в легкой и бессимптомной форме; тяжелое течение болезни отмечается менее чем у 1% больных детей. У взрослых и детей механизмы инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) (angiotensin-converting enzyme 2 — ACE-2) достаточно хорошо изучены, в то время как знаний о патогенезе ответных реакций врожденной и адаптивной иммунной системы явно недостаточно для понимания особенностей течения этой инфекции у каждого отдельно взятого пациента. Описан клинический случай течения двусторонней пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у больного 14 лет острым лимфобластным лейкозом L2 BII иммунологический вариант, I активная фаза; дебют заболевания до начала специфического лечения. На примере клинического случая и на основании литературных источников подтверждается гипотеза о том, что у многих пациентов с глубокими нарушениями иммунных механизмов заболевание COVID-19 может протекать относительно благоприятно и с меньшим риском развития отсроченных патологических иммуновоспалительных осложнений в виде мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС).

Ключевые слова: *острый лейкоз; коронавирусная инфекция; пневмония; COVID-19; иммунная система; вирус SARS-CoV-2.*

A CLINICAL CASE OF COVID-19 PNEUMONIA IN A PATIENT WITH INITIAL STATE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

© Olga L. Afonchicova[1], Valentina N. Belozertseva[1], Alexander Z. Pechiborshch[1], Lyubov' M. Pochinyaeva[2], Olga V. Sucovatova[1], Margarita I. Shishkina[1]

[1] First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8
[2] Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov. 192289, Saint-Petersburg, Bukharestskaya st., 134

Contact information:
Olga L. Afonchicova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics.
E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID 0000-0003-1668-0285

Received: 02.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. According to numerous studies, the incidence of children with new COVID-19 coronavirus infection (CoronaVirus Disease 2019) is significantly lower compared to adults and occurs mainly in mild and asymptomatic form; less than 1% of sick children have a severe disease course. In adults and children, the mechanisms of infection with the SARS-CoV-2 virus (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) through receptors of the angiotensin-converting enzyme-2 (APF-2) are quite well studied, while knowledge of the pathogenesis of responses of the innate and adaptive immuneclearly not enough to understand the peculiarities of the course of this infection in each individual patient. A clinical case of bilateral SARS-CoV-2 pneumonia in a patient aged 14 years with acute lymphoblastic leukemia is presented (L2 BII immunological variant, I active phase, the onset

 ISSN 2221-2582

of the disease prior specific treatment). On the example of a clinical case and based on literary sources, the hypothesis is confirmed that in many patients with deep disorders of immune mechanisms, COVID-19 disease can proceed relatively favorably and with less risk of developing delayed pathological immune-inflammatory complications in the form of multisystem inflammatory syndrome (MSVS).

Key words: *COVID-19; leukemia; coronavirus infection; pneumonia; immune system; children; favorable course; virus SARS-CoV-2.*

ВВЕДЕНИЕ

По данным многочисленных наблюдений, заболеваемость детей новой коронавирусной инфекцией COVID-19 существенно ниже по сравнению с взрослыми и составляет в Российской Федерации (РФ), по последним данным, 7,6% [1]. В структуре населения, инфицированного вирусом SARS-CoV-2, дети составляют около 10%, из которых у 25% детей COVID-19 протекает без клинических проявлений и только 10% больных нуждаются в госпитализации, при этом тяжелое течение заболевания отмечается у 1% больных с осложненным течением и/или обострениями тяжелых коморбидных заболеваний [1–4].

В зарубежных публикациях легкое и среднетяжелое течение COVID-19 отмечают у 82%, тяжелое — у 2% и летальные исходы — у 0,08% пациентов детского возраста [5, 6].

В начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 многими экспертами прогнозировалось ее самое тяжелое течение у больных с иммунодефицитными заболеваниями различного генеза, однако в процессе наблюдения и накопления клинического опыта стали появляться сообщения о случаях бессимптомного или легкого течения инфекции у этой категории больных. Наряду с этим публикуются клинические наблюдения благоприятного течения и исхода инфекции COVID-19 у детей, имеющих факторы повышенного риска развития тяжелых форм заболевания, — больных со злокачественными новообразованиями, получающих иммуносупрессорную терапию [2, 6–8**]**.

Впервые новая коронавирусная инфекция COVID-19 у ребенка с лимфобластным лейкозом диагностирована в марте 2020 года в г. Ухане (КНР); инфекция протекала на фоне миелотоксического агранулоцитоза в пост-химиотерапевтическом периоде и осложнилась тяжелой пневмонией, потребовавшей респираторной поддержки и продолжительного лечения [9].

Как известно, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — самое частое онкологическое заболевание детского возраста и составляет около 25% от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет. ОЛЛ характеризуется неконтролируемой пролиферацией опухолевых клеток из кроветворных предшественников лимфоидной линии дифференцировки и при естественном течении без лечения неизбежно приводит к летальному исходу [10, 11].

Преобладание у детей, в сравнении с взрослыми, бессимптомных и легких форм COVID-19, в том числе при тяжелых сопутствующих заболеваниях и, наряду с этим, развитие у отдельных больных тяжелого течения заболевания с осложнениями в виде мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС) или обострения коморбидных заболеваний, вызывает большой научный интерес и необходимость дальнейших исследований [12, 13]. Представляем описание клинического случая новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней пневмонией с благоприятным течением у больного в дебюте прогрессирующего острого лимфобластного лейкоза.

Больной Т., 14 лет, житель г. Санкт- Петербурга, переведен 24.04.2020 года из отделения онкогематологии Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий (ДГМ КСЦ ВМТ) в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова (ДГКБ № 5), оказывающей помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Диагноз при переводе: «острый лимфобластный лейкоз, LII, BII, иммунологический вариант I, активная фаза; контакт с больным COVID-19».

Анамнез жизни. Ранний анамнез без особенностей. Ребенок рос и развивался удовлетворительно. Редко болел ОРВИ. Привит по вакцинальному графику РФ. Аллергоанамнез и наследственность по онкозаболеваниям не отягощены. *Анамнез заболевания*. Ребенок заболел в середине марта 2020 года, когда стала беспокоить слабость, быстрая утомляемость (снижение толерантности к нагрузкам). В это время на теле появилась мелкоточечная геморрагическая сыпь в виде петехий. 16.04.2020 года обратился с острой зубной болью к стоматологу, который диагностировал «глубокий кариес 2-го премоляра нижней челюсти слева, осложненный пульпитом» и произвел экстракцию зуба, во время которой трижды возникали синкопальные состояния, обильное кровотечение с аспирацией крови и рвота с примесью крови. 18.04.2020 года обратился к участковому педиатру с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, боли и отек левой щеки. Больной был направлен в ДГБ № 19 на отделение челюстно-лицевой хирургии с диагнозом «остеомиелит нижней челюсти?». В приемном отделении

больницы в анализе крови выявлена анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, бласты 95%. Ребенок был переведен в ДГБ № 1 с диагнозом «острый лейкоз?». Пациент госпитализирован в отделение онкогематологии ДГМ КСЦ ВМТ в тяжелом состоянии: фебрильная лихорадка, болезненность, отек и гиперемия левой щеки. На коже необильная петехиальная сыпь. При пальпации живот умеренно болезненный; нижние края печени и селезенки выступают на 3,0 см из-под края реберной дуги. При объективном осмотре других отклонений не выявлено.

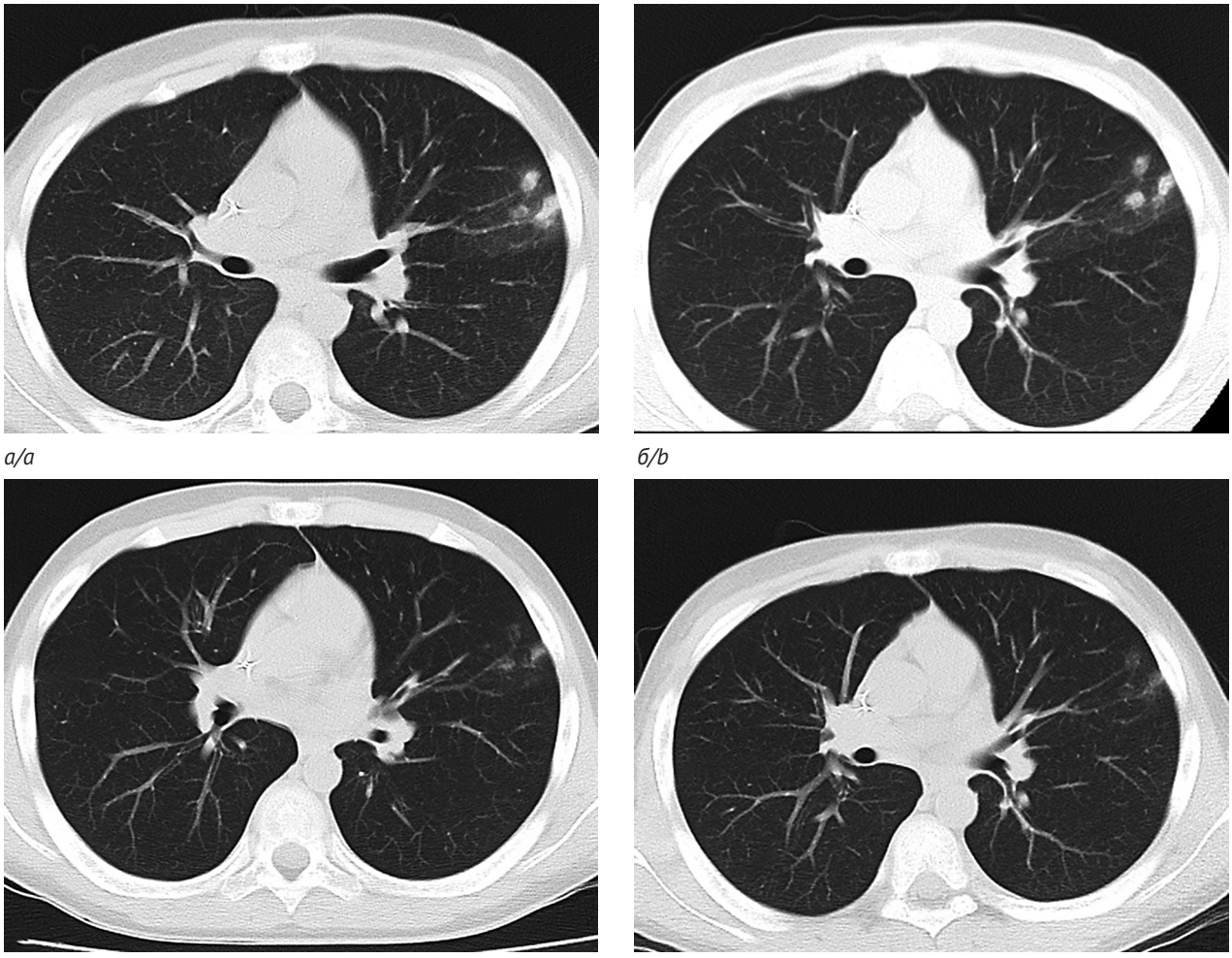
В анализе крови: эритроциты — 1,77×10^9/л; гемоглобин — 53 г/л; тромбоциты —7,0×10^9/л; лейкоциты 43,93×10^9/л; бласты —94%; IgG — 8,0 г/л (норма 8,5–14,6 г/л). Группа крови А (II). Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы в норме. По данным УЗИ выявлена гепатоспленомегалия. Миелограмма от 20.04.2020 года: бласты 95%; все ростки кроветворения угнетены. Цитохимические реакции на судан и пероксидазу отрицательные. Выполнена люмбальная пункция: цитоз 1/3, бластов нет, введен триплет. По совокупности клинико-лабораторных, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований (НИЦ им. Д. Рогачева; СПб НИИ ДГОИ им. Р.М. Горбачевой) был диагностирован «острый лимфобластный лейкоз L2, B-II иммунологический вариант, I активная фаза». В связи с острым одонтогенным периоститом больной получал антибиотикотерапию внутривенно (цефтазидим, амикацин) и инфузионную терапию в режиме гипергидратации со стимуляцией диуреза лазиксом. Ежедневно проводились трансфузии аферезного тромбоконцентрата (АТК) и 1 раз в 3 дня вводилась эритроцитарная масса (ЭМ). В результате проводимого лечения через сутки температура тела нормализовалась, улучшилось самочувствие и соматический статус. 19.04.2020 года больной оказался в контакте с отцом, осуществлявшим уход и заболевшим новой коронавирусной инфекцией COVID-19, после чего спустя двое суток у ребенка повысилась температура тела до 37,5 °С, появился редкий кашель, жалобы на тошноту, 5-кратную рвоту и боли за грудиной.

24.04.2020 года консилиумом с участием онкогематологов было сделано заключение, что проведение полихимиотерапии пациенту не показано до получения двух отрицательных анализов на SARS-CoV-2. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в ДГКБ № 5, оказывающей помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. При поступлении 24.04.2020 года в ОРИТ ДГКБ № 5 больной жаловался на насморк, кашель, слабость, утомляемость, боли в грудной клетке. Объективно: температура тела — 37,5 °С; рост — 146 см; масса тела — 42,0 кг; физическое развитие микросоматическое дисгармоничное; сатурация крови кислородом (SpO_2) — 98%. Кожные покровы бледные, без цианоза, с единичными элементами геморрагической сыпи на туловище и ногах. Зев и слизистые оболочки глаз гиперемированы, выраженная инъецированность сосудов склер обоих глаз, больше справа. Нёбные миндалины II степени, лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, справа в нижних отделах ослаблено, там же обилие мелкопузырчатых хрипов. Тоны сердца ритмичные, функциональный систолический шум II степени в 1 и 5 точках. Живот мягкий, чувствительный при пальпации над областью печени. Гепатоспленомегалия. Стул и диурез не нарушены. Состояние расценивалось как стабильно тяжелое, обусловленное острым лимфобластным лейкозом с эндогенной интоксикацией и риском тяжелого течения COVID-19 с осложнением мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин — 72 г/л; эритроциты — 2,39×10^{12}/л; лейкоциты — 12,7×10^9; нейтрофилы: палочкоядерные — 0%; сегментоядерные — 1%; эозинофилы — 1%; лимфоциты — 15%; моноциты — 2%; бластные клетки — 81%; тромбоциты — 54×10^9/л; гематокрит — 22,4%, АЛТ — 179 ед/л. В биохимическом анализе крови повышен только уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 179 ед/л (норма 5–40 ед/л) с нормализацией спустя 3 недели, что было расценено как нестабильность мембран гепатоцитов вследствие интоксикационного синдрома и специфической инфильтрации печени бластными клетками. Умеренно повышенные на 20–30% от нормы показатели $CHOO_3$ и BE отражали компенсаторный почечный (метаболический, не дыхательный) вклад в поддержание pH крови в условиях недостаточности гемоглобиновой буферной системы вследствие тяжелой анемии. Показатели коагулограммы, pH крови и кислородного статуса, а также электролитов находились в пределах нормы. В мазках из ротоглотки респираторные вирусы и их серотипы методом ПЦР не были обнаружены. Исследование по выявлению фрагментов РНК SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей пациента были выполнены в лаборатории особо опасных и вирусных исследований Центра гигиены и эпидемиологии Санкт-Петербурга с использованием метода ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией Вектор-ПУРРВ-2019 nCoV-Rg с выявлением в одной пробе РНК коронавируса SARS-CoV-2 и одновременным исключением ложноотрицательных результатов в двух контрольных реакциях. Выделение вируса SARS-CoV-2 продолжалось на протяжении более двух недель лечения (табл. 1).

На 3-и сутки госпитализации (27.04.2020 года) выполнена компьютерная томография (КТ) орга-

Таблица 1. Результаты определения SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом ПЦР

Дата	26.04	30.04	04.05	06.05	09.05	11.05	18.05	20.05
Результат	Положительно	Положительно	Отрицательно	Положительно	Отрицательно	Положительно	Отрицательно	Отрицательно



а/a *б/b* *в/c* *г/d*

Рис. 1. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки: *а* – 27.04.2020 года, 3-и сутки лечения; *б* – 06.05.2020 года, 10-е сутки лечения; *в* – 15.05.2020 года, 19-е сутки лечения; *г* – 21.05.2020 года, 25-е сутки лечения

Fig. 1. Computed tomography data of the chest organs: *a* – 27.04.2020, the 3rd day of treatment; *b* – 06.05.2020, 10th day of treatment; *c* – 15.05.2020, 19th day of treatment; *d* – 21.05.2020, 25th day of treatment

нов грудной клетки (рис. 1, *а*): выявлены зоны поражения легочной ткани по типу «матового стекла» в верхней доле левого легкого S_2 (до 25% легочной ткани); в нижней доле левого легкого $S_{6,10}$ (до 5% легочной ткани); в средней доле правого легкого S_4 (до 5% легочной ткани). Общий балл поражения легочной ткани — 4 (из максимально возможных 25). Процент поражения легочной ткани — до 16%. Изменения носили характер зон консолидации, расположенных периферически. Лимфатические узлы средостения не увеличены, бронхи не деформированы. Сердце не расширено. Жидкости в полости перикарда и полости плевры нет. Заключение: КТ-признаки полисегментарной двусторонней пневмонии. Степень вероятности вирусной COVID-19 этиологии — высокая. По данным КТ тяжесть заболевания — средняя; стадия прогрессирования.

На основе данных эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторных и КТ-исследований выставлен диагноз: «Двусторонняя сегментарная пневмония вирусной этиологии (SARS-CoV-2), дыхательная недостаточность I степени». В плане лечения проводилась антибактериальная терапия (внутривенно: меронем 1000 мг × 4 раза в сутки + амикацин 800 мг + 0,5% раствор метронидазола 60 мл × каждый препарат по 1 разу в сутки + внутрь

Таблица 2. Содержание гемоглобина (Hb), тромбоцитов (Тр), бластных клеток (БК) и объемы вводимых трансфузионных растворов ЭМ и АТК за период лечения

Показатель	Дата								
	27.04	29.04	02.05	05.05	08.05	10.05	14.05	17.05	19.05
Эр, 10^{12}/л	2,39	2,38	3,30	2,83	2,80	2,85	2.88	2,70	2,60
Hb, г/л	74	107	105	102	96	82	77	78	72
Лейк., 10^9/л	12,7	9,7	6,5	10,0	12,0	13,0	14,8	18,0	21,3
Тр., 10^9/л	39	20	34	23	30	28	24	24	12
БК, %	75	76	67	80	82	85	87	92	93
ЭМ, мл	328 + + 353	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	226
АТК, мл	-----	200	275	226	353	200	200	300	226

Примечание: АТК — афилированный тромбоконцентрат; БК — бластные клетки; Лейк. — лейкоциты; Тр — тромбоциты; ЭМ — эритроцитарная масса; Эр — эритроциты; Hb — гемоглобин.

ванкомицин 400 мг × 2 раза в сутки), противовирусная терапия (калетра 250 мг внутрь и виферон 500 000 МЕ в свечах ректально; каждый препарат 2 раза в сутки); детоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами по 500 мл в сутки; муколитическая терапия (ингаляции 0,9% натрия хлорида). Для профилактики развития острой мочекислой нефропатии на фоне лейкоза вводился ингибитор ксантин-оксидазы аллопуринол по 400 мг × 1 раз в сутки. Местно применялись антисептические препараты для обработки раневой зубной лунки и носоглотки. Ежедневно осуществлялся контроль показателей эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови; при снижении содержания гемоглобина ниже 75 г/л и тромбоцитов ниже 60×10^9/л проводилась их коррекция трансфузионными растворами эритроцитарной массы (ЭМ) и афилированного тромбоконцентрата (АТК) (табл. 2).

За две недели проводимой терапии с 25.04 по 09.05.2020 года состояние больного оставалось стабильно тяжелым с положительной динамикой проявлений COVID-19 и пневмонии: температура тела нормализовалась, улучшилось самочувствие и аппетит, меньше беспокоили жалобы на слабость, кашель стал более продуктивным, в зеве и слизистых оболочках конъюнктивы гиперемия уменьшилась, в легких сохранялось жесткое ослабленное с двух сторон дыхание без хрипов и без перкуторных изменений. Сатурация кислорода постоянно держалась на уровне 98–99% при дыхании атмосферным воздухом. К концу этого периода амикацин был заменен на ципрофлоксацин внутривенно по 400 мг × 2 раза в сутки 7 дней, ципролетом по 400 мг × 2 раза в сутки; вводился флюконазол по 150 мг внутрь через день. После недели приема виферон и калетра были отменены.

06.05.2020 года при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (рис. 1, *б*) отмечена положительная динамика разрешения пневмонической инфильтрации: в правом легком очаги поражения не определялись, в левом легком в нижней доле частичное разрешение очагов пневмонии, в верхней доле — без динамики. Заключение: КТ-признаки полисегментарной пневмонии в стадии полного разрешения справа и частичного слева.

За этот период в течении острого лимфобластного лейкоза при отсутствии специфического лечения, несмотря на проводимую трансфузионную терапию препаратами крови (табл. 2), отмечалась отрицательная динамика: умеренно увеличивалось количество лейкоцитов и бластных клеток и неизменно низкими оставались показатели эритроцитов и гемоглобина.

09.05.2020 года (14-й день лечения) у пациента появились жалобы на боли в области левого голеностопного сустава; при пальпации определялся резко болезненный инфильтрат размером 4×4×4 см с гиперпигментацией кожи и отеком мягких тканей по периметру, расцененный как лейкозный инфильтрат в области левого голеностопного сустава. При КТ-исследовании голеностопных суставов по спиральной рентгенограмме (до и после контрастирования) определялись участки разрежения костной ткани в области медиальной лодыжки левого голеностопного сустава и отек окружающих мягких тканей. Жидкость в полости сустава не определялась; окружающие мягкие ткани отечные. Для решения вопроса о начале специфического лечения и химиотерапии лимфобластного лейкоза больному с коронавирусной инфекцией 13.05 и 14.05.2021 года были проведены две телемедицинские консультации (ТМК) с онкогематологами ведущих федеральных центров по детской онкогематологии, не принявших однозначного решения. 13.05.2020 года проведена ТМК с РНИМУ им. Пирогова МЗ РФ (к.м.н. Прометой Д.В.). Рекомендовано: «...начать

проведение специфической, в том числе полихимиотерапии, направленной на эрадикацию лейкоза или, при получении двух подряд отрицательных результатов ПЦР на наличие SARS-CoV-2, перевод в онкогематологическое отделение». 14.05.2020 года проведен ТМК-консилиум в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (руководитель протокола ALL-MB 2015 проф. Карачунский А.И.). Рекомендовано: «…отложить начало специфической терапии острой лимфобластной лейкемии в связи с угрожающим развитием неконтролируемых осложнений и неблагоприятного исхода до получения двух отрицательных тестов на выявление РНК SARS-CoV-2 и перевода ребенка в профильное отделение». За период лечения с 15.05 по 19.05.2020 года (20–24-й день лечения), несмотря на то что стойкой элиминации вируса не было достигнуто (табл. 1) в соматическом статусе клиническая картина новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмонии уменьшилась, что подтверждалось данными КТ органов грудной клетки от 15.05.2020 года (рис. 1, *в*): «…участки консолидации легочной ткани в левом легком (S_{1-2} и S_{6-10}) в динамике стали менее интенсивными. В правом легком воспалительные изменения не определяются. Лимфатические узлы средостения и корней легкого не увеличены. Заключение: КТ-признаки полисегментарной пневмонии слева в стадии частичного разрешения». Однако при этом клинические проявления лейкоза сохранялись, а в показателях анализов крови, несмотря на проводимые гемотрансфузии, отмечалась стойкая отрицательная динамика: количество эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов снижалось, а содержание лейкоцитов и бластных клеток — увеличивалось (табл. 2). За период лечения больного содержание IgG в сыворотке крови было в норме.

В связи с прогрессирующим течением лимфобластного лейкоза, по данным лабораторных показателей, онкогематологом в терапию больного были назначены: виферон-3 в свечах по 1 млн МЕ × 2 раза в сутки, курс IgG (октагам) в дозе 1,0 г/кг массы тела в сутки, профилактика бактериальной инфекции азитромицином по 500 мг × 1 раз в сутки внутрь.

21.05.2020 года (26-й день лечения) на контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (рис. 1, *г*) свежих очаговых и инфильтративных изменений выявлено не было. Заключение: КТ-картина остаточных явлений инфильтрации в S_{1-2} левого легкого. К этому времени были получены два отрицательных результата мазков из ротоглотки на обнаружение вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР, в связи с чем больной на 27-й день лечения был переведен в отделение онкогематологии ДГМ КСЦ ВМТ с диагнозом: «Реконвалесцент новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией ($S_{1, 2, 6, 10}$ слева; S_4 справа), острое неосложненное течение, $ДН_{0-1}$ степени; острый лимфобластный лейкоз, LII, BII, иммунологический вариант I, активная фаза».

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературных источниках встречаются описания единичных клинических случаев заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 больных с различными вариантами острого лимфобластного лейкоза в различные фазы болезни [14–16]. Для обобщения этого материала и практических выводов данных описаний явно недостаточно, поэтому представители врачебного сообщества призвали всех коллег активнее делиться клиническим опытом [17, 18].

Представленное нами клиническое наблюдение, насколько нам известно из доступной литературы, является первым описанием случая благоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней пневмонией, у подростка в дебюте нелеченного прогрессирующего лимфобластного лейкоза.

В начале болезни по ряду прогностических факторов у пациента был высокий риск крайне тяжелого течения COVID-19, главным из которых был дебют нелеченного и прогрессирующего лимфобластного лейкоза с длительностью заболевания более 1 месяца, а также подростковый возраст [19] и вторая группа крови [20]. Прогноз на крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции подтверждался начальными симптомами и течением заболевания: короткий инкубационный период (менее трех суток), гипертермия, выраженный конъюнктивит и склерит [24, 25], дисфункция желудочно-кишечного тракта с кратковременным повышением трансаминаз [23, 24], полисерозит, а также замедленный регресс очагов пневмонической инфильтрации со склонностью их к миграции. Указанные симптомы со стороны респираторной системы, глаз, желудочно-кишечного тракта, серозных оболочек описываются как предикторы начального периода тяжелого течения с высокой вероятностью развития детского мультисистемного воспалительного синдрома (МВС — multisystem inflammatory syndrome).

Известно, что первой линией защиты дыхательных путей от вирусной агрессии являются слизистые оболочки с эпителиальными и лимфоидными клетками и молекулами иммунной системы, образующими мукоассоциированную лимфоидную ткань (mucosa-associated lymphoid tissue — MALT) [25, 26]. В MALT осуществляется распознавание антигенов вирусов, антигензависимая пролиферация, дифференцировка и активация Т- и В-лимфоцитов, продукция и секреция цитокинов и специфических иммуноглобулинов; при этом главными медиаторами

на этой стадии противовирусной иммунной защиты являются интерфероны [27, 28].

Достоверно установлено, что во время инфицирования клетки хозяина SARS-CoV-2 вирусный шипоподобный спайковый гликопротеин-S (спик-белок) одним участком S1 связывается с ангиотензин-превращающим ферментом-2 (ACE-2) — клеточным рецептором многих органов, а другим участком S2 сливается с клеточной мембраной и транспортируется внутрь клетки, где паттерны вируса распознаются клеточно-мембранными и цитоплазматическими рецепторами, которые стимулируют выработку провоспалительных цитокинов и интерферонов (ИНФ-1 и ИНФ-3), а те по цепочке стимулируют и активируют фагоцитоз, хемотаксис и естественные киллерные клетки (НК), которые в свою очередь инициируют гуморальный адаптивный иммунный ответ [29–31].

Макрофаги, фагоцитируя вирусные белки, представляют их основным комплексам гистосовместимости 1-го и 2-го классов, которые, соответственно, моделируют клеточный адаптивный иммунитет CD-8 Т- и CD-4 Т-хелперными лимфоцитами, которые в свою очередь передают генетическую вирусную информацию В-лимфоцитам для выработки специфических антител под контролем Т-регуляторных супрессорных клеток [35–37].

Как известно, взаимодействие между иммунными клетками осуществляется интерферонами и цитокинами [32, 33], а внутри клеток по Jak (Janus Kinase)/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) — сигнальным каналам [37–39].

Вероятно, при благоприятном течении у больных COVID-19 обеспечивается адекватное сбалансированное соотношение между продуцирующими Th_1-хелперными лимфоцитами провоспалительных цитокинов (интерферон-γ (ИФН-γ), ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12 и др.)) и продуцирующими Th_2-хелперными клетками противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.). Регуляторные Th_{reg} тремя подклассами выполняют аналогичные балансирующие регулирующие функции — модулирование положительного или отрицательного воспалительного процесса [40–42].

Анализ зарубежных научных публикаций об особенностях течения COVID-19 у детей и взрослых пациентов с выраженными иммунодефицитами, трансплантациями органов и онкологическими заболеваниями показал благоприятное течение данных заболеваний по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями. Однако малочисленность описанных наблюдений требует продолжить сбор клинического материала для более углубленного анализа [43–45].

Подобные наблюдения позволяют предполагать, что причинами тяжелого осложненного течения у больных COVID-19 являются не иммунодефицитные состояния, а дисрегуляторные нарушения на пока не установленном уровне (интерфероны, интерлейкины или JAK/STAT сигнальные каналы) с накоплением в периферической крови и тканях в повышенных количествах провоспалительных Т-клеток ($CD14^+$, $CD16^+$) и гиперпродукция воспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) и других биомаркеров воспаления [46].

Пока перед клиницистами возникает значительно больше вопросов, чем ответов [18], но на основании имеющихся научных данных можно сделать заключение, что возрастное состояние системы врожденного иммунитета (уровень лимфоцитов с доминированием Th2 и противовоспалительных цитокинов) даже при наличии иммунодефицитного состояния предупреждает от развития каскада цитокинового воспаления (цитокиновый шторм) и обеспечивает защиту от COVID-19 на среднем в популяции уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 накапливаются клинические наблюдения об особенностях течения инфекции в зависимости от возраста пациентов и наличия у них сопутствующих заболеваний. Не вызывает сомнения факт о преимущественно более легком, часто бессимптомном, течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 в детском возрасте и более тяжелом, часто осложненном течении инфекции у пациентов старших возрастных категорий с коморбидной патологией [1, 7]. Пока небольшое количество клинических наблюдений, в том числе и наше, свидетельствует о сравнительно легком или среднетяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных онкогематологическими заболеваниями, включая и лимфобластный лейкоз [24]. При этом онкогематологические заболевания остаются крайне неблагоприятным преморбидным фоном при заражении больных вирусом SARS-CoV-2. По нашему мнению, больным с гемобластозами и подозрением на COVID-19 даже при отрицательных результатах ПЦР на РНК SARS-CoV-2 рекомендуется проводить КТ легких для своевременного выявления начальных рентгенологических симптомов пневмонии и своевременного начала адекватной терапии. Вопросы проведения специфической химиотерапии больным лимфобластным лейкозом в дебюте заболевания должны решаться индивидуально с привлечением консилиума онкогематологов, в том числе из ведущих научных центров с помощью средств телемедицинских технологий. Дальнейшее изучение возрастных особенностей клинического течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и подрост-

ков в целом и с нозокомиальными заболеваниями в частности является актуальным в современной педиатрии и будет способствовать лучшему пониманию этиопатогенеза и клинической картины данного заболевания для разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Authors' contributions

All authors equally contributed to the manuscript, reviewed its final version, and agreed to publication.

Финансирование

Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Financing

All authors declared no financial support for the preparation of this manuscript.

Конфликт интересов

Все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 10. 08.02.2021.
2. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации. Версия 2. 03.07.2020.
3. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось «легкие–кишечник» и COVID-инфекция. Инфекционные болезни. 2021; 19(1): 91–6.
4. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микробиоты при COVID-инфекции. Научный обзор. Профилактическая и клиническая медицина. 2020; 4(77): 81–6.
5. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020; 109: 1088–95. https://doi.org/10.1111/apa.15270.
6. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M. et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur. J. Pediatr. 2020; 179(7): 1029–46. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7.
7. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(66): 57–62. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62.
8. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А. и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза. Вопросы практической педиатрии. 2021; 18(3): 121–9.
9. Chen Z., Xiong H., Li J. X., Li H. et al. COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report. 2020; 41(4): 341–3. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0004.
10. Карачунский А.И., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз. Педиатрия: нац. рук-во в 2 т. М., 2009; 1: 944–55.
11. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной М.; 2020.
12. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. Педиатрия. Журн. им. С.Н. Сперанского. 2020; 99(6): 32–51. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51.
13. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А. и др. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2020; 65(4): 16–26. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26.
14. Colaiacovo M.L., Dakhallah N., Jimenez-Cortes C. et al. Comment on: Acute lymphoblastic leukemia onset in a 3-year-old child with COVID-19. Pediatric Blood & Cancer. 2021; 68(3): E28727. https://doi.org/10.1002/pbc.28727.
15. Baruchel A., Bertrand Y., Boissel N. et al. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: first recommendations of the Leukemia committee of the French Society for the fight against Cancers and Leukemias in children and adolescents (SFCE). Bull Cancer. 2020; 107(6): 629–32. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.003.
16. Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиатдинов А.И. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2020; 65(5): 198–203. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203.
17. Bouffet E., Challinor J., Sullivan M. et al. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. Pediatric Blood & Cancer. 2020; 67(3): E28327. https://doi.org/10.1002/pbc.28327.

18. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной. М.; 2020.
19. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клинич. практика. 2020; 11(1): 7–20. https://doi.org/10.17816/clinpract26339.
20. Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. Clinical Infectious Diseases. 2021; 73(2): 328–31. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150.
21. Chen L., Liu M., Zhang Z. et al. Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104(6): 748–51. http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304.
22. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Малюгин Б.Э., Куроедов А.В. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы. Офтальмохирургия. 2020; 3: 70–9. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-70-79.
23. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054–62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
24. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2020; 30(3): 7–13. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
25. Otczyk D.C., Cripps A.W. Mucosal immunization. A realistic alternative. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2010; 6(12): 1–29. https://doi.org/10.4161/hv.6.12.13142
26. Zuercher A.W., Coffin S.E., Thurnheer M.C. et al. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. J. Immunol. 2002; 168(4): 1796–1803. https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.4.1796.
27. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. Иммунология. 2018; 39(1): 81–8. http://dx.doi.org/10. 18821/ 0206-4952-2018-39-1-81-88.
28. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. Учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2019.
29. Song W., Gui M., Wang X., Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. PLoS Pathog. 2018; 14(8): E1007236. https://doi. org/10.1371/journal.ppat.1007236.
30. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARSCoV-2. Nat. Rev. Microbiol. 2021; 19(3): 155–170. https://doi.org/10.1038/ s41579-020-00468-6.
31. Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARSCoV-2 novel coronavirus spike protein. J. Clin. Pathol. 2020; 73(7): 366–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658.
32. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(2): 148–56.
33. Abbas A., Lichtman A., Pillai S. Basic Immunology 6-ed. Elsevier, 2019.
34. Аллергология и иммунология. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Практические рекомендации для педиатров. М.: Педиатръ; 2020.
35. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
36. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018.
37. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway. J Cell Sci. 2004; 117: 1281–3. https://doi.org/10.1242/jcs.00963.
38. Schindler C., Levy D.E., Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J. Biol Chem. 2007; 282(28): E20059-63. https://doi.org/10.1074/jbc.R700016200.
39. Villarino A.V., Kanno Y., Ferdinand J.R., O'Shea J.J. Mechanisms of Jak. J. Immunol. 2015; 194(1): 21–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1401867.
40. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология. Пер. с англ. под ред. В.Б. Белобородова. М.; 2015.
41. Clinical Immunology: Principles and Practice. Elsevier. 2019.
42. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. М.; 2018.
43. Minotti C., Tirelli F., Barbieri E. et al. How is Immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection systematic review. J. Infect. 2020; 81(1): e61–6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026.
44. Ruggiero A., Romano A., Attinà G. Facing the COVID-19 outbreak in children with cancer. Drugs in Context. 2020; 9: 2020–4. https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-12.
45. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A. et al. Lessons After the Early Management of the COVID-19 Outbreak in a Pediatric Transplant and Hemato-Oncology Center Embedded within a COVID-19 Dedicated Hospital in Lombardia, Italy. EstoteParati. Bone Marrow Transplantation. 2020; 55: 1900–5. https://doi.org/10.1038/s41409-020-0895-4.
46. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndrome sand immunosuppression. The Lancet. 2020; 395(10229): 1033–4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

REFERENCES

1. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii MZ RF. Versiya 10. 08.02.2021. (in Russian)
2. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (SOVID-19) u detey. [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children]. Metodicheskiye rekomendatsii. Versiya 2. 03.07.2020. (in Russian)
3. Novikova V.P., Khavkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. Os' "legkiye–kishechnik" i COVID-infektsiya. [The lung-gut axis and COVID infection]. Infektsionnyye bolezni. 2021; 19(1): 91–6. (in Russian)
4. Novikova V.P., Polunina A.V. Sostav kishechnoy mikrobioty pri COVID-infektsii. [The composition of the intestinal microbiota in COVID infection]. Nauchnyy obzor. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2020; 4(77): 81–6. (in Russian)
5. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020; 109: 1088–95. https://doi.org/10.1111/apa.15270.
6. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M. et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur. J. Pediatr. 2020; 179(7): 1029–46. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7.
7. Gorelov A.V., Nikolayeva S.V., Akimkin V.G. Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19: osobennosti techeniya u detey v Rossiyskoy Federatsii. [New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation]. Pediatriya. Zhurn. im. G.N. Speranskogo. 2020; 99(66): 57–62. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62. (in Russian)
8. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A. i dr. Osobennosti techeniya novoy koronavirusnoy infektsii na fone ostrogo miyeloblastnogo leykoza. [Peculiarities of the course of a new coronavirus infection against the background of acute myeloid leukemia]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2021; 18(3): 121–9. (in Russian)
9. Chen Z., Xiong H., Li J. X., Li H. et al. COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report. 2020; 41(4): 341–3. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2020. 0004.
10. Karachunskiy A.I., Myakova N.V. Ostryy limfoblastnyy leykoz. [Acute lymphoblastic leukemia]. Pediatriya: nats. ruk-vo v 2 t. Moskva, 2009; 1: 944–55. (in Russian)
11. Osobennosti vedeniya onkogematologicheskikh patsiyentov v usloviyakh pandemii COVID-19. [Features of the management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic]. Pod red. I.V. Poddubnoy Moskva; 2020. (in Russian)
12. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19: chto pediatry uznali ob osobennostyakh immunnogo otveta na novuyu koronavirusnuyu infektsiyu za god bor'by s ney. [COVID-19: what pediatricians have learned about the features of the immune response to a new coronavirus infection in a year of fighting it]. Pediatriya. Zhurn. im. S.N. Speranskogo. 2020; 99(6): 32–51. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51. (in Russian)
13. Nikitina I.V., Donnikov A.Ye., Krog-Yyensen O.A. i dr. Rol' renin-angiotenzinovoy sistemy, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov v realizatsii COVID-19 u detey. [The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in the implementation of COVID-19 in children]. Ros. vestn. perinatol. i pediatrii. 2020; 65(4): 16–26. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26. (in Russian)
14. Colaiacovo M.L., Dakhallah N., Jimenez-Cortes C. et al. Comment on: Acute lymphoblastic leukemia onset in a 3-year-old child with COVID-19. Pediatric Blood & Cancer. 2021; 68(3): E28727. https://doi.org/10.1002/pbc.28727.
15. Baruchel A., Bertrand Y., Boissel N. et al. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: first recommendations of the Leukemia committee of the French Society for the fight against Cancers and Leukemias in children and adolescents (SFCE). Bull Cancer. 2020; 107(6): 629–32. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.003.
16. Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиатдинов А.И. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2020; 65(5): 198–203. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203. (in Russian)
17. Bouffet E., Challinor J., Sullivan M. et al. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. Pediatric Blood & Cancer. 2020; 67(3): E28327. https://doi.org/10.1002/pbc.28327.
18. Osobennosti vedeniya onkogematologicheskikh patsiyentov v usloviyakh pandemii COVID-19. [Features of the management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic]. Pod red. I.V. Poddubnoy. Moskva; 2020. (in Russian)
19. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. i dr. COVID-19. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lecheniye. [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. Klinich. praktika. 2020; 11(1): 7–20. https://doi.org/10.17816/clinpract26339. (in Russian)
20. Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. Clinical Infectious Diseases. 2021; 73(2): 328–31. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150.
21. Chen L., Liu M., Zhang Z. et al. Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104(6): 748–51. http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304.
22. Onufriychuk O.N., Gazizova I.R., Malyugin B.E., Kuroyedov A.V. Koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): oftal'mologicheskiye problemy. [Coronavirus infection (COVID-19): eye problems]. Obzor literatury. Oftal'mokhirurgiya. 2020; 3: 70–9. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-70-79. (in Russian)
23. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054–62. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30566-3.
24. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zol'nikova O.Yu. i dr. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) i sistema organov pishchevareniya. [Novel coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system]. Ros. zhurn. Gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2020; 30(3): 7–13. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7. (in Russian)
25. Otczyk D.C., Cripps A.W. Mucosal immunization. A realistic alternative. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2010; 6(12): 1–29. https://doi.org/10.4161/hv.6.12.13142.
26. Zuercher A.W., Coffin S.E., Thurnheer M.C. et al. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. J. Immunol. 2002; 168(4): 1796–1803. https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.4.1796.
27. Shchubelko R.V., Zuykova I.N., Shul'zhenko A.Ye. Mukozal'nyy immunitet verkhnikh dykhatel'nykh putey. Immunologiya. 2018; 39(1): 81–8. http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88. (in Russian)
28. Khaitov R.M. Immunologiya: struktura i funktsii immunnoy sistemy. [Immunology: structure and functions of the immune system]. Ucheb. posobiye. 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva; 2019. (in Russian)
29. Song W., Gui M., Wang X., Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. PLoS Pathog. 2018; 14(8): E1007236. https://doi. org/10.1371/journal.ppat.1007236. (in Russian)
30. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat. Rev. Microbiol. 2021; 19(3): 155–170. https://doi.org/10.1038/ s41579-020-00468-6. (in Russian)
31. Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARSCoV-2 novel coronavirus spike protein. J. Clin. Pathol. 2020; 73(7): 366–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658. (in Russian)
32. Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri virusnykh infektsiyakh. [Features of the immune response in viral infections]. Infektsiya i immunitet. 2015; 5(2): 148–56. (in Russian)
33. Abbas A., Lichtman A., Pillai S. Basic Immunology 6-ed. Elsevier, 2019.
34. Allergologiya i immunologiya. [Allergology and Immunology]. Pod red. L.S. Namazovoy-Baranovoy, A.A. Baranova, R.M. Khaitova. Prakticheskiye rekomendatsii dlya pediatrov. Moskva: Pediatr" Publ.; 2020. (in Russian)
35. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny. [Cytokines]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2008. (in Russian)
36. Simbirtsev A.S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka. [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2018. (in Russian)
37. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway. J Cell Sci. 2004; 117: 1281–3. https://doi.org/10.1242/jcs.00963.
38. Schindler C., Levy D.E., Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J. Biol Chem. 2007; 282(28): E20059-63. https://doi.org/10.1074/jbc.R700016200.
39. Villarino A.V., Kanno Y., Ferdinand J.R., O'Shea J.J. Mechanisms of Jak. J. Immunol. 2015; 194(1): 21–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1401867.
40. Levinson U. Meditsinskaya mikrobiologiya i immunologiya. [Medical microbiology and immunology]. Per. s angl. pod red. V.B. Beloborodova. Moskva; 2015. (in Russian)
41. Clinical Immunology: Principles and Practice. Elsevier. 2019.
42. Khaitov R.M. Immunologiya. [Immunology]. Uchebnik. Moskva; 2018. (in Russian)
43. Minotti C., Tirelli F., Barbieri E. et al. How is Immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection systematic review. J. Infect. 2020; 81(1): e61–6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026
44. Ruggiero A., Romano A., Attinà G. Facing the COVID-19 outbreak in children with cancer. Drugs in Context. 2020; 9: 2020–4. https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-12.
45. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A. et al. Lessons After the Early Management of the COVID-19 Outbreak in a Pediatric Transplant and Hemato-Oncology Center Embedded within a COVID-19 Dedicated Hospital in Lombardia, Italy. EstoteParati. Bone Marrow Transplantation. 2020; 55: 1900–5. https://doi.org/10.1038/s41409-020-0895-4.
46. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndrome sand immunosuppression. The Lancet. 2020; 395(10229): 1033–4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

 ISSN 2221-2582

УДК 616-079.1/.2-053.3+616.37-002+616.24-036.12-07-08+615.874.2

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАНКРЕАТИТА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

© Рита Рафгатовна Кильдиярова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Контактная информация:
Рита Рафгатовна Кильдиярова — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней.
E-mail: Kildiyarova_r_r@staff.sechenov.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5601-0994

Поступила: 03.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

Резюме. В статье рассматривается клинический случай сложностей диагностики и ведения пациента раннего возраста, которому был установлен диагноз непрерывно рецидивирующего панкреатита на фоне основного диагноза «мягкого течения» муковисцидоза без клинических проявлений поражения дыхательной системы. Проведение обширного диагностического поиска позволило исключить инфекционный, наследственный, токсический, аутоиммунный генез заболевания поджелудочной железы. Диагноз муковисцидоза подтвержден генетическими исследованиями ребенка и родителей, потовыми пробами. Систематизирован материал по критериям диагностики синдрома уклонения ферментов в кровь, современным подходам к лечению панкреатита и муковисцидоза.

Ключевые слова: *ранний возраст; панкреатит; муковисцидоз.*

A CLINICAL EXAMPLE OF PANCREATITIS IN A YOUNG CHILD

© Rita R. Kildiyarova

First Moscow State Medical University. Them. Sechenov. 119991, Moscow, st. Trubetskaya, 8, bldg. 2

Contact information:
Rita R. Kildiyarova — MD, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases.
E-mail: Kildiyarova_r_r@staff.sechenov.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5601-0994

Received: 03.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

Summary. The article considers a clinical case of difficulties in the diagnosis and management of an early-age patient who was diagnosed with continuously recurrent pancreatitis against the background of the main diagnosis a «mild course» of cystic fibrosis without clinical manifestations of respiratory system damage. Conducting an extensive diagnostic search made it possible to exclude the infectious, hereditary, toxic, autoimmune genesis of pancreatic disease. The diagnosis of cystic fibrosis was confirmed by genetic studies of the child and parents, sweat samples. The article systematizes the material on the criteria for diagnosing the syndrome of enzyme evasion in the blood, modern approaches to the treatment of pancreatitis and cystic fibrosis.

Key words: *early age; pancreatitis; cystic fibrosis.*

> Поджелудочная железа «прекрасна, как ангел небесный, как демон, коварна и зла».
>
> *Хирург, профессор А.А. Голубев. 1948*

ВВЕДЕНИЕ

«*Прекрасна, как ангел небесный*»: благодаря внешнесекреторной функции *pancreas* обеспечивается бóльшая доля пищеварения, представляющая собой сложный процесс ферментативных и физико-химических процессов усвоения пищи. Секреция панкреатического сока обеспечивает гидролиз жиров за счет продукции липазы, углеводов (амилазы) и белков (трипсина), следовательно, пищевые вещества, поступившие в желудочно-кишечный тракт, расщепляются до простых водорастворимых соединений, всасываются в кровь и переносятся в клетки и ткани, обеспечивая рост и развитие растущего организма [1–3]. Заметим, практически каждое заболевание желудочно-кишечного тракта у взрослых и детей сопровождается ферментной недостаточностью и нарушением процессов пищеварения [4, 5].

Но «*как демон, коварна и зла*» — поджелудочная железа считается «таинственной незнакомкой», поскольку практически в 45% случаев заболевания диагноз не уточнен [1, 2, 5, 6]. Острый панкреатит — асептическое воспаление поджелудочной железы,

в основе которого лежат гибель панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим некрозом и дистрофией железы и присоединением вторичной гнойной инфекции [1]. Если последние десятилетия ознаменовались прогрессом в детской гастроэнтерологии, то заболевания поджелудочной железы остаются одной из наиболее сложных патологий в плане диагностики и ведения пациентов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить клинический пример сложностей диагностики и лечения панкреатита у конкретного ребенка раннего возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай. Мальчик многократно проходил стационарное лечение в Морозовской детской клинике, клинических детских больницах № 9 им. Г.Н. Сперанского и № 13 Н.Ф. Филатова, начиная с 2 лет 2 месяцев жизни (с мая 2021 г.). До этого возраста ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом, наблюдался во II группе практически здоровых детей [7]. В анамнезе акушерско-биологический анамнез — без патологии; перинатальный скрининг — сомнительная проба на муковисцидоз, далее — отрицательная; в 3 месяца — однократно гемоколит; из перенесенных заболеваний: атопический дерматит легкой степени, респираторная инфекция, бронхит, ларинготрахеит. Семейный анамнез: у отца болезнь Крона, у матери хронический пиелонефрит, старшая сестра здорова.

На представленную фотографию, выполненную по просьбе автора статьи, имеется информированное согласие родителей ребенка, которая предназначена для 2-го издания книги «Детская диететика» (Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В возрасте ребенка 2 года 2 месяца дебют панкреатита проявился интенсивными болями и рвотой, а также синдромом уклонения ферментов в кровь на фоне переносимой острой кишечной инфекции. Далее через 1 месяц — очаговая пневмония, инфекция мочевыводящих путей, ОРВИ с неоднократными курсами антибиотиков. Заболевания сопровождались выраженным болевым синдромом, неоднократной рвотой, гиперферментемией. Последняя вырисовывалась 9–10-кратным увеличением α-амилазы и панкреатической амилазы; уровень липазы составлял почти 6700 Ед/л (!) при норме

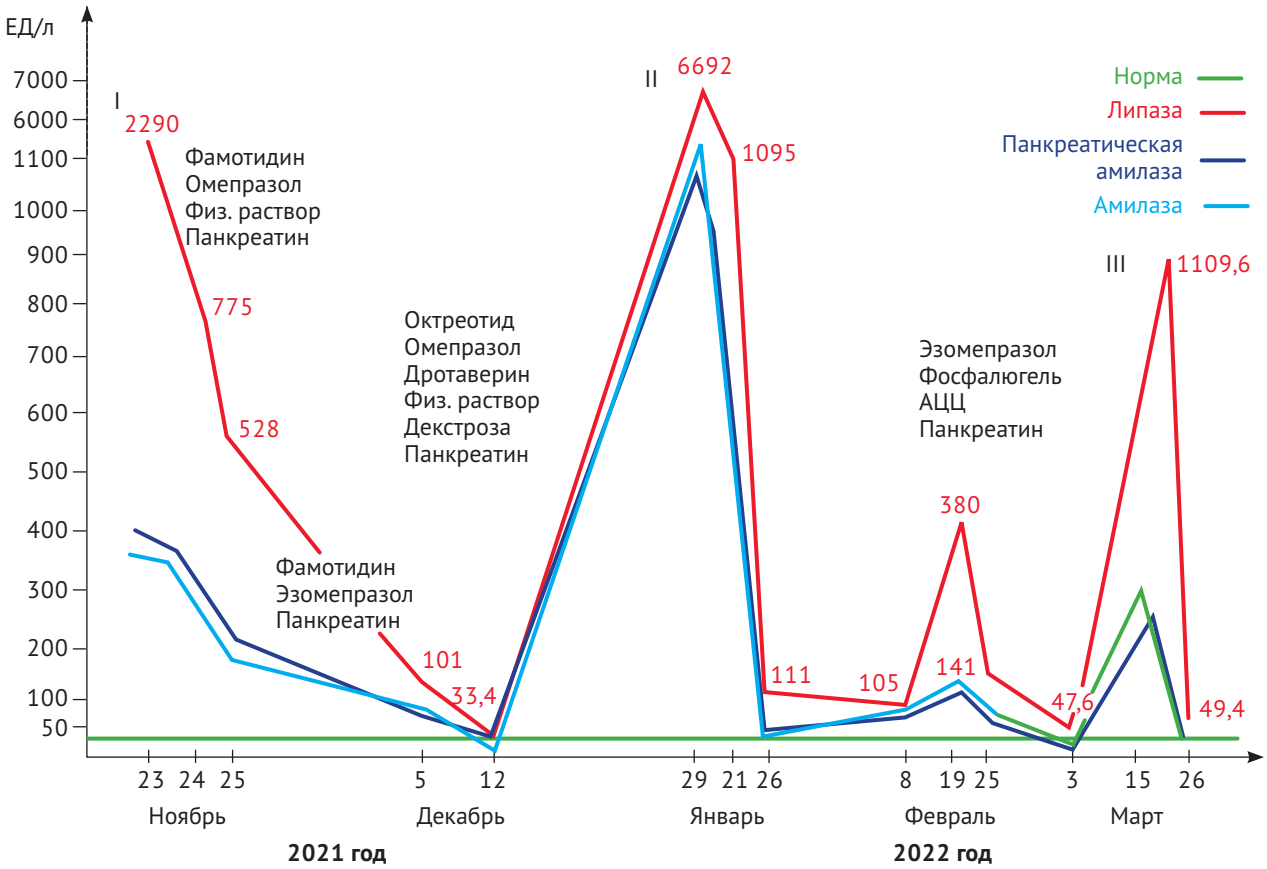


Рис. 1. Уровень ферментов крови на фоне проводимой лекарственной терапии у пациента
Fig. 1. The level of blood enzymes against the background of drug therapy in the patient

в 5–31 Ед/л. При этом не обнаружены стеаторея, изменения содержания панкреатической эластазы (более 500 мкг/л) и глюкозы в плазме крови, то есть не было нарушения функций поджелудочной железы — экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности, а также не наблюдалось увеличения С-реактивного белка.

Повторный болевой синдром на фоне гиперферментемии (за 3 месяца от начала болезни было семь приступов) требовал неоднократных госпитализаций, включая хирургическое и реанимационное отделения, с назначениями инфузионной терапии, ингибитора соматостатина, антисекреторных и других препаратов, нутритивную поддержку. Следует заметить, что у обследуемого пациента не было нормальных показателей активности липазы за все время его заболевания, и только дважды отмечены на границе верхней нормы уровень общей и панкреатической амилазы (рис. 1).

На представленной диаграмме подъем I ферментов был обусловлен незначительным нарушением диеты (ребенок съел кукурузный хлебец), II — на фоне перенесенной коронавирусной инфекции легкой степени. У пациента наблюдались выраженные боли в животе, сопровождаемые многократной рвотой. В данных случаях потребовалась госпитализация с проведением инфузионной терапии. Ферментемия III, сопровождаемая выраженным, но кратковременным болевым синдромом без рвоты, произошла спонтанно, причина не выяснена, лечения не потребовала, также спонтанно снизилась в день рождения ребенка — ему исполнилось 3 года (см. рис. 1).

Пациенту выполнен обширный диагностический поиск, включающий лабораторно-инструментальные, иммунологические и генетические исследования, на одном из последних этапов исключен генез аутоиммунной патологии. Диагноз аутоиммунного панкреатита выставлялся в стационаре дважды на основании однократного увеличения IgG4, уровень которого пришел в норму в период ремиссии.

Аллергопробы на яичный белок и желток, пшеничную муку показали отрицательный результат; 0,10–0,11 МЕ/мл (незначительное повышение) — на говядину, коровье молоко, клейковину, мясо цыпленка. Общий IgE составил 69,8 МЕ/мл (норма до 60). Исследования на целиакию: антитела к деамидированным пептидам глиадина IgG — 9,9, IgA — 1,6 (норма до 10).

Выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием — признаки отечного панкреатита; магнитно-резонансная томография-холангиография — нет структурной патологии внепеченочных желчных протоков; эзофагогастродуоденоскопия — лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, дуоденит, колоноскопия — без патологии.

В 2 года 5 месяцев обследован по поводу инфекции мочевыводящих путей, по результатам цистографии выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс II–III степени, выставлен диагноз вторичного пиелонефрита, ежедневно получает фурагин.

Окончательный диагноз установлен генетически. При проведении секвенирования полного экзома пациента обнаружены два патогенных варианта в гетерозиготном состоянии гена *CFTR* в 4 (E92K) и 27 (4428insGA) экзонах из 27, который привел к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции белка (p.Ser1435GlyfsTer14, мутация типа фреймшифт). Ген *CF* кодирует мембранный белок, который функционирует как aion-канал-CFTR или трансмембранный белок-регулятор муковисцидоза. Патогенные биаллельные варианты мутации в гене *CFTR* у ребенка привели к развитию «мягкого» муковисцидоза, а проявлением редкой мутации E92K явилось развитие хронического панкреатита.

Первые две потовые пробы на аппарате «НАНОДАКТ» обнаружили сомнительный результат — 61 и 75 ммоль/л, третья положительная — 104 ммоль/л. Анализ мокроты — непатогенные штаммы стрептококка, гемофильной палочки и нейссерии (10^3–10^6 КОЕ).

Генетическое обследование родителей выявило носительство муковисцидоза у матери в 27 (4428insGA), отца — в 4 (E92K) экзонах. Старшая сестра пациента полностью здорова.

На основании вышеуказанных исследований у ребенка основной диагноз — муковисцидоз, хронический панкреатит. В данном случае имелась сложная дифференциальная диагностика, пациенту требовалось исключение аутоиммунного панкреатита, а также наследственного, токсического, инфекционного генеза заболевания.

По сей день пациент находится на строгой диете — стол 5П по Певзнеру, из питания полностью исключены молочные продукты, свежие овощи и фрукты, глютен (рис. 2). Имеется нутритивная поддержка калорийными сиппинговыми напитками, на которые периодически возникает аллергическая реакция (аллергическая сыпь наблюдалась дважды), поэтому приходится менять один напиток на другой. Диету только планируется постепенно расширить ввиду того, что питание по возрасту ребенка практически невозможно по причине даже спонтанного возникновения синдрома уклонения ферментов в кровь (см. рис. 1). Ребенок остается, со слов матери, постоянно голодным, «пойман» на том, что смахивал и съедал крошки хлеба с общего стола.

Нутритивный статус, физическое и нервно-психическое развитие ребенка не страдает. Он получал микрокапсулированные ферменты вначале в дозе 1000 МЕ/кг, далее во время обострения доза увеличивалась до 6,5 тыс. МЕ/сутки и в настоящее время — 3,0 тыс. МЕ/сутки; длительно требуется назначение

9.30: Неокейт 90+каша гречневая/рисовая/овсяная до 180+ мясо (банка) кролик/индейка/телятина или фрикадельки 80-100

12.30: Неокейт 90+каша гречневая/рисовая/овсяная до 180+ мясо (банка) кролик/индейка/телятина или фрикадельки 80-100

15.00:суп-пюре (картофель+кабачок) + мясо (банка) или фрикадельки 80-100

17-18.00: Неокейт 90+каша гречневая/рисовая/овсяная до 180+ мясо (банка) кролик/индейка/телятина или фрикадельки 80-100. Печеное яблоко 100 г.

21-22.00: каша или картофель или рис +банка мяса, смесь Неокейт

Рис. 2. Фактическое питание пациента
Fig. 2. Actual nutrition of the patient

ингибиторов протонной помпы и H_2-блокаторов на фоне контроля активности ферментов крови. По сей день у пациента сохраняется умеренное увеличение липазы крови и незначительное — общей и панкреатической амилазы, продолжается прием эзомепразола. Лечение согласовано с врачами Израиля, Германии, США. В составе комплексной терапии муковисцидоза назначены ингаляции с гипертоническим раствором с гиалуроновой кислотой и дорназой альфа, кинезиотерапия.

Пациенту выполнено в МГНЦ им. Бочкова исследование на кишечные органоиды для подбора таргетной терапии, время получения результата — несколько месяцев.

Патогенетическая (таргетная) терапия, которая действует напрямую на «поломанный» ген или дефектный белок, является продуктом этого гена [8]. Зарегистрированы в США Калидеко, Оркамби, Симдеко и Трикафта. В России имеется только Оркамби. Лабораторный тест для оценки эффективности таргетных препаратов, в том числе с редкими и единичными генетическими вариантами *CFTR*, основан на получении органоидов из собственных клеток пациента. Кишечные органоиды — это трехмерные культуры клеток, выращенные в лабораторных условиях из взятого у пациента образца кишечных тканей. Они несут в себе уникальную генетическую информацию пациента, в том числе его конкретную вариацию гена *CFTR*. Кишечные органоиды обрабатывают препаратом таргетной терапии и далее оценивают эффективность.

При рассмотрении данного случая остаются следующие вопросы:

1. Правильна ли назначенная терапия?
2. Поможет ли таргетный препарат Оркамби при мутации E92K/4428insGA?
3. Как расширить диету и исключить приступы панкреатита?

ОБСУЖДЕНИЕ

Острый панкреатит стал распространенным общим педиатрическим заболеванием с растущей частотой за последние два десятилетия [9]. Он проявляется острыми болями в животе, рвотой и тошнотой, все чаще выявляется у детей благодаря достижениям в области лабораторной и инстру-

Таблица 1. Синдром уклонения ферментов в кровь (гиперферментный панкреатит)

Table 1. Enzyme evasion syndrome in the blood (hyperfermatic pancreatitis)

Механизм	Возможные причины	Биохимические исследования
Деструкция ацинарной ткани и/или повышение внутрипротокового давления (при обструкции протоков)	Хронический панкреатит (токсико-аллергический, наследственный, аутоиммунный, обструктивный, идиопатический)	Повышение в крови уровня амилазы, липазы, эластазы-1 в сыворотке крови
		Повышение в сыворотке крови трипсина и снижение его ингибитора — α_1-антитрипсина
		Увеличение в моче активности диастазы/амилазы

Таблица 2. Функциональная диагностика экзокринной функции поджелудочной железы

Table 2. Functional diagnostics of exocrine pancreatic function

Показатель	Референсные значения
Альфа-амилаза крови	0–100 Ед/л (12–32 мг/(ч×мл) по Каравею)
Панкреатическая амилаза крови	13–53 Ед/л
Липаза крови	5–31 Ед/л (менее 160 мкг/л пробой с тримебутином)
Трипсин крови	1–60 мкг/л (радиоиммунологическим методом)
α_1-Антитрипсин крови	170–490 мЕд/мл (0,9–2,0 г/л)
α-Амилаза мочи (суточной)	0–480 Ед/л (7–1110 Ед/сут по Н.У. Тицу, 1986)

ментальной диагностики. Диагноз панкреатита выставляется на основании наличия выявленного синдрома уклонения ферментов в кровь (табл. 1) либо визуализирующих признаков панкреатита [9, 10] по данным ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Референсные значения в диагностике внешнесекреторной функции поджелудочной железы представлены в табл. 2 [11, 12].

В сочетании с недостаточными осведомленностью о частоте и информированностью о возможности заболевания по-прежнему отсутствует понимание долгосрочных последствий тяжелого острого панкреатита [6, 9]. Панкреатит у детей описывает спектр, охватывающий острый панкреатит, острый рецидивирующий панкреатит и хронический панкреатит, каждый из которых имеет различные клинические проявления и факторы риска, требующие индивидуального диагностического подхода [5, 6, 10]. Несмотря на разницу в возрасте начала заболевания, панкреатит у детей демонстрирует некоторое сходство с взрослыми с точки зрения прогрессирования заболевания (рис. 3) [5, 6].

Острый рецидивирующий панкреатит определяется как два отдельных эпизода острого панкреатита, тогда как хронический панкреатит вызван постоянным воспалением поджелудочной железы [1, 12, 14]. У детей они вызваны чаще генетическими мутациями, аутоиммунным панкреатитом, врожденными аномалиями поджелудочной железы и другими состояниями [2, 5, 6]. Острый рецидивирующий панкреатит часто является предшественником хронического, и считается, что оба они относятся к одному и тому же заболеванию. Диагноз хронического панкреатита, как и при остром процессе, основывается на клинических данных, биохимических анализах и визуализации. Результаты экзокринной дисфункции поджелудочной железы также важны для диагностики хронического панкреатита [4, 5, 13, 15].

Заболевание, связанное с IgG4 (IgG4-RD), является недавно признанным фибровоспалительным заболеванием, которое может поражать практически любой орган [16, 17]. Общие проявления включают значительное увеличение слюнных и слезных желез, орбитальные заболевания, аутоиммунный панкреатит, забрюшинный фиброз и тубулоинтерстициальный нефрит [17, 18]. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний включает общеклинические, биохимические и иммунологические тесты (табл. 3) [11, 18, 19].

Стратегия повышения эффективности лечения панкреатита, согласно современным представлениям, может начинаться с эндоскопического лечения, такого как сфинктеротомия поджелудочной железы и стентирование, и далее требует хирургического вмешательства, если эндоскопическая терапия не дает результатов или оказывается технически невозможной [10, 14]. Показания для хирургического лечения систематизированы в табл. 4.

Чтобы снизить риск развития экзокринной недостаточности поджелудочной железы, сахарного

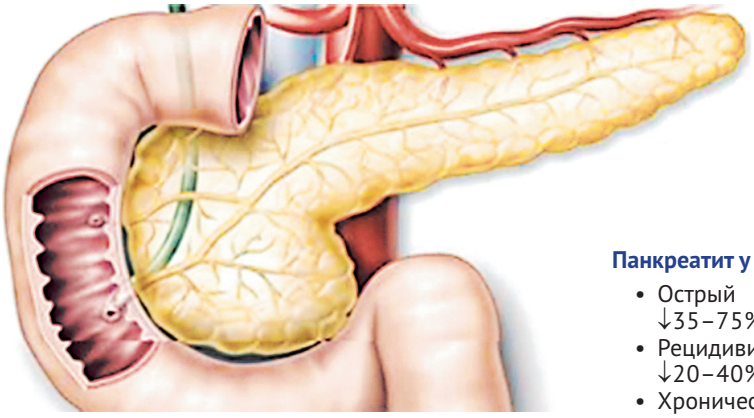


Рис. 3. Процент перехода острого в рецидивирующий и хронический панкреатит
Fig. 3. The percentage of transition from acute to recurrent and chronic pancreatitis

Таблица 3. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний

Table 3. Laboratory diagnostics of autoimmune diseases

Общеклинические и биохимические	Иммунологические тесты	
	абсолютные	косвенные
Для оценки активности процесса: • нейтрофилы; • СОЭ; • С-реактивный белок; • ревмопробы и др.	• Специфические аутоантитела. • HLA-антигены. • Сенсибилизированные Т-лимфоциты. • Иммунные комплексы. • Лимфоцитарная инфильтрация пораженных тканей (методом биопсии)	• $CD4^+$-клетки, В-лимфоциты. • Гамма-глобулины и/или IgG. • С3 и С4 компоненты комплемента. • Аутоантитела разной специфичности

Таблица 4. Показания к хирургической коррекции

Table 4. Indications for surgical correction

Структурные изменения поджелудочной железы	Клинико-лабораторные изменения	Вторичные изменения
• Вирсунгодилатация. • Вирсунголитиаз	• Рецидивирующий болевой синдром. • Приступ острого панкреатита в анамнезе. • Эндокринная недостаточность (сахарный диабет). • Экзокринная недостаточность. • Гиперферментемия	• Тромбоз селезеночной вены. • Портальная гипертензия. • Нарушение дуоденальной проходимости
• Сочетание любого клинического признака, структурных изменений поджелудочной железы или вторичных поражений. • Три и более клинических признака при неэффективности лечения		

диабета и рака поджелудочной железы в будущем, клиницисты должны быть осведомлены о современных методах диагностики и лечения панкреатита и своевременно направлять их к детскому гастроэнтерологу [2, 6, 10]. Именно поэтому крайне важно помнить о панкреатите при дифференциальной диагностике, поскольку он требует немедленного лечения ввиду потенциальной опасности для жизни. Хотя «холод, голод и покой» поджелудочной железы, противорвотные средства, обезболивание и гидратация остаются основой лечения, появился новый взгляд на управление жидкостью, раннее энтеральное питание и употребление опиоидов [9, 10, 12].

Поджелудочная железа является одним из основных органов, пораженных дисфункцией белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза — CFTR [8, 19]. В то время, как экзокринная ее недостаточность является хорошо известным осложнением муковисцидоза, симптоматический панкреатит часто недооценивается.

Симптоматический панкреатит встречается у 20% пациентов с муковисцидозом [8]. Для оценки корреляций генотип-фенотип был разработан и подтвержден показатель распространенности недостаточности поджелудочной железы (PIP) для определения степени тяжести при большом ко-

личестве мутаций CFTR. Специфические генотипы CFTR в значительной степени связаны с панкреатитом. Пациенты, носители генотипов с умеренными фенотипическими эффектами, имеют больший риск развития панкреатита, чем пациенты, носители генотипов со среднетяжелыми фенотипическими последствиями в любой момент времени. Появление CFTR-вспомогательных методов лечения потенциально может сыграть будущую роль в лечении панкреатита, связанного с CFTR-мутацией [8].

Поскольку продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом в настоящее время увеличилась, в стратегии здравоохранения участвуют как педиатры, так и терапевты по уходу за взрослыми. Респираторные проявления возникают из-за расширения бронхов и хронической бронхиальной инфекции, в основном из-за золотистого стафилококка и синегнойной палочки. Эпизоды инфицирования взрослых являются частыми, и смерть обычно наступает в результате дыхательной недостаточности. Характерно, что прогноз также связан с экзокринной и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы. Другие проявления со стороны желудочно-кишечного тракта включают мекониальную непроходимость кишечника и заболевания печени, которые могут достигать стадии билиарного цирроза [2]. Основные методы лечения построены на дыхательной физиотерапии, антибиотиках и экстрактах панкреазы, защищенных от гастропротекции, а также таргетной терапии [8, 20].

ВЫВОДЫ

В дополнение к клинической картине повторных рецидивов панкреатита и наличия синдрома уклонения ферментов в кровь без дисфункции поджелудочной железы, основой для постановки клинического диагноза и последующего ведения представленного клинического случая панкреатита у ребенка раннего возраста послужило секвенирование полного экзома у пациента и его родителей. У пациента обнаружены два патогенных варианта в гетерозиготном состоянии гена *CFTR*, приведшего к «мягкому» течению аутосомно-рецессивного муковисцидоза; наличие преимущественного поражения поджелудочной железы, обусловленного мутацией 4 экзона (e95k).

Исход панкреатита зависит в данной ситуации от сопутствующих заболеваний. Хронический панкреатит — признанный фактор риска развития аденокарциномы поджелудочной железы. Пациенту оформлена инвалидность пожизненно и постоянно. У него возможно развитие полного отсутствия функции поджелудочной железы, синдром мальабсорбции, прогрессирующее уменьшение функциональной легочной ткани за счет постепенного развития пневмосклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Новикова В.П., Алешина Е.И. и др. Руководство по педиатрии. Гастроэнтерология детского возраста. СПб.: 2022; 6.
2. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. и др. Болезни поджелудочной железы у детей. Издание второе, дополненное и переработанное. М.; 2019.
3. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 65–71.
4. Бельмер С.В., Приворотский В.Ф., Рычкова С.В. и др. Применение высокоактивных форм панкреатина в педиатрической практике. Пособие для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.; 2021.
5. Корниенко Е.А., Ягупова А.А. Современные представления об этиологии хронического панкреатита и коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11(4): 134–8. https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.372.
6. Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура, диагностические критерии и принципы лечения панкреатитов у детей. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(3): 54–64. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-54-64.
7. Кильдиярова Р.Р. Диспансеризация здоровых детей. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(3): 254–8. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1896.
8. Ooi C.Y., Durie P.R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. J Cyst Fibros. 2012; 11(5): 355–62. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.05.001.
9. Afzal S., Kleinhenz J. Acute Pancreatitis in Children. Pediatr Ann. 2021; 50(8): e330–5. DOI: 10.3928/19382359-20210713-01.
10. Cohen R.Z., Freeman A.J. Pancreatitis in Children. Pediatr Clin North Am. 2021; 68(6): 1273–91. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.012.
11. Кильдиярова Р.Р. Справочник по лабораторным и функциональным исследованиям в педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
12. Новикова В.П., Мельникова И.Ю. Методы исследования кишечника у детей и подростков. СПб.; 2006.
13. Suzuki M., Minowa K., Isayama H., Shimizu T. Acute recurrent and chronic pancreatitis in children. Pediatr Int. 2021; 63(2): 137–49. DOI: 10.1111/ped.14415.
14. Vidal E., Alberici I., Verrina E. Acute pancreatitis in children on chronic maintenance dialysis. Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Pediatr Nephrol. 2019; 34(9): 1501–12. DOI: 10.1007/s00467-018-4043-y.
15. Werlin S.L., Kugathasan S., Frautschy B.C. Pancreatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37(5): 591–5. DOI: 10.1097/00005176-200311000-00017.

16. Корниенко Е.А., Ягупова А.А., Лобода Т.Б., Фадина С.А. Аутоиммунный панкреатит в педиатрической практике. Фарматека. 2011; 1: 43–9.
17. Maritati F., Peyronel F., Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(Suppl 3): iii123–31. DOI: 10.1093/rheumatology/kez667.
18. Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Мазинг А.В. и др. Методическое руководство по лабораторной диагностике синдрома хронической диареи. СПб.; 2021.
19. Scheers I., Palermo J.J., Freedman S. et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management Am J Gastroenterol. 2017; 112(10): 1604–11. DOI: 10.1038/ajg.2017.85.
20. Hubert D., Foucaud P. Mucoviscidosis: in children and adults. Rev Pneumol Clin. 1995; 51(3): 137–44. PMID: 7569575.

REFERENCES

1. Ivanov D.O., Novikova V.P., Aleshina Ye.I. i dr. Rukovodstvo po pediatrii. Gastroenterologiya detskogo vozrasta. [Guide to Pediatrics. Gastroenterology of childhood]. Sankt-Peterburg: 2022; 6. (in Russian)
2. Bel'mer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I. i dr. Bolezni podzheludochnoy zhelezy u detey. [Diseases of the pancreas in children]. Izdaniye vtoroye, dopolnennoye i pererabotannoye. Moskva; 2019. (in Russian)
3. Kil'diyarova R.R., Lobanov Yu.F. Naglyadnaya detskaya gastroenterologiya i gepatologiya. Uchebnoye posobiye. [Visual pediatric gastroenterology and hepatology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014: 65–71. (in Russian)
4. Bel'mer S.V., Privorotskiy V.F., Rychkova S.V. i dr. Primeneniye vysokoaktivnykh form pankreatina v pediatricheskoy praktike. [The use of highly active forms of pancreatin in pediatric practice]. Posobiye dlya vrachey. 2-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Moskva; 2021. (in Russian)
5. Korniyenko Ye.A., Yagupova A.A. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii khronicheskogo pankreatita i korrektsii funktsional'noy nedostatochnosti podzheludochnoy zhelezy. [Modern ideas about the etiology of chronic pancreatitis and the correction of functional pancreatic insufficiency]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2012; 11(4): 134–8. https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.372. (in Russian)
6. Minina S.N., Korniyenko Ye.A., Suspitsyn Ye.N., Imyanitov Ye.N. Etiologicheskaya struktura, diagnosticheskiye kriterii i printsipy lecheniya pankreatitov u detey. [Etiological structure, diagnostic criteria and principles of treatment of pancreatitis in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2020; 18(3): 54–64. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-54-64. (in Russian)
7. Kil'diyarova R.R. Dispanserizatsiya zdorovykh detey. [Clinical examination of healthy children]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2018; 17(3): 254–8. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1896. (in Russian)
8. Ooi C.Y., Durie P.R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. J Cyst Fibros. 2012; 11(5): 355–62. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.05.001.
9. Afzal S., Kleinhenz J. Acute Pancreatitis in Children. Pediatr Ann. 2021; 50(8): e330–5. DOI: 10.3928/19382359-20210713-01.
10. Cohen R.Z., Freeman A.J. Pancreatitis in Children. Pediatr Clin North Am. 2021; 68(6): 1273–91. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.012.
11. Kil'diyarova R.R. Spravochnik po laboratornym i funktsional'nym issledovaniyam v pediatrii. [Handbook of Laboratory and Functional Research in Pediatrics]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russian)
12. Novikova V.P., Mel'nikova I.Yu. Metody issledovaniya kishechnika u detey i podrostkov. [Methods of examination of the intestine in children and adolescents]. Sankt-Peterburg; 2006. (in Russian)
13. Suzuki M., Minowa K., Isayama H., Shimizu T. Acute recurrent and chronic pancreatitis in children. Pediatr Int. 2021; 63(2): 137–49. DOI: 10.1111/ped.14415.
14. Vidal E., Alberici I., Verrina E. Acute pancreatitis in children on chronic maintenance dialysis. Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Pediatr Nephrol. 2019; 34(9): 1501–12. DOI: 10.1007/s00467-018-4043-y.
15. Werlin S.L., Kugathasan S., Frautschy B.C. Pancreatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37(5): 591–5. DOI: 10.1097/00005176-200311000-00017.
16. Korniyenko Ye.A., Yagupova A.A., Loboda T.B., Fadina S.A. Autoimmunnyy pankreatit v pediatricheskoy praktike. [Autoimmune pancreatitis in pediatric practice]. Farmateka. 2011; 1: 43–9. (in Russian)
17. Maritati F., Peyronel F., Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(Suppl 3): iii123–31. DOI: 10.1093/rheumatology/kez667.
18. Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Mazing A.V. i dr. Metodicheskoye rukovodstvo po laboratornoy diagnostike sindroma khronicheskoy diarei. [Methodological guide for laboratory diagnosis of chronic diarrhea syndrome]. Sankt-Peterburg; 2021. (in Russian)
19. Scheers I., Palermo J.J., Freedman S. et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management Am J Gastroenterol. 2017; 112(10): 1604–11. DOI: 10.1038/ajg.2017.85.
20. Hubert D., Foucaud P. Mucoviscidosis: in children and adults. Rev Pneumol Clin. 1995; 51(3): 137–44. PMID: 7569575.

 ISSN 2221-2582

УДК 614.23+378.244+929

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ОЛЕГА АМАЯКОВИЧА МУТАФЬЯНА

© Ирина Юрьевна Мельникова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация:
Ирина Юрьевна Мельникова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и детской кардиологии.
E-mail: Irina.melnikova@szgmu ru

Поступила: 03.04.2022 **Одобрена: 19.05.2022** **Принята к печати: 17.06.2022**

IN MEMORY OF PROFESSOR OLEG AMAYAKOVICH MUTAFYAN

© Irina Yu. Melnikova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41.
195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information:
Irina Yu. Melnikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology.
E-mail: Irina.melnikova@szgmu ru

Received: 03.04.2022 **Revised: 19.05.2022** **Accepted: 17.06.2022**

В мае 1996 г. кафедру педиатрии № 1 возглавил О.А. Мутафьян — выпускник педиатрического факультета Азербайджанского медицинского института, который окончил вуз в 1966 году.

В 1969 г. Олег Амаякович приезжает в Ленинград и поступает в очную аспирантуру при кафедре педиатрии № 1 ЛенГИДУВа, возглавляемую профессором Николаем Андреевичем Шалковым. Под научным руководством профессора Н.А. Шалкова на этой кафедре Олег Амяакович выполнил и в декабре 1972 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сократительная способность миокарда при ревматизме у детей в возрасте 7–15 лет». По окончании аспирантуры О.А. Мутафьян остался работать старшим лаборантом, а затем ассистентом кафедры педиатрии № 1 ЛенГИДУВа.

В 1981 г. Олег Амаякович был приглашен на должность доцента в Ереванский ГИДУВ. Свою приверженность к кардиологии, заложенную Николаем Андреевичем Шалковым, реализовал в научных исследованиях в работе над диссертацией. В 1985 г. в Ленинграде Олег Амаякович успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Электромеханическая активность сердца здоровых детей и диагностика ранних нарушений кардиодинамики в детском возрасте». С 1987 г. Олег Амаякович Мутафьян — профессор кафедры педиатрии Ереванского ГИДУВа, с 1990 г. — заведующий кафедрой поликлинической терапии, а с 1994 г. — заведующий кафедрой семейной медицины в Ереванском ГИДУВе.

В 1996 г. Олег Амаякович возвращается в Санкт-Петербург и с мая 1996 г. возглавляет кафедру педиатрии № 1 СПбМАПО. С первых дней в должности заведующего кафедрой педиатрии № 1 СПбМАПО профессор О.А. Мутафьян привлекал сотрудников вверенного ему коллектива к планированию кандидатских и докторских диссертаций. Под научным руководством профессора О.А. Мутафьяна защищены 5 кандидатских диссертаций, из них 3 — на кафедре педиатрии № 1 СПбМАПО.

Кроме того, профессор О.А. Мутафьян призывал сотрудников активизировать литературную работу на основе обобщения клинического опыта, используя благоприятную ситуацию, связанную с издательской деятельностью (организация Издательского дома СПбМАПО). Сам О.А. Мутафьян в течение 1999–2003 гг. реализует идею публикации серии книг, руководств, брошюр, учебных пособий, посвященных вопросам кардиологии детского возраста. Его перу принадлежат более 110 научных работ по вопросам кардиологии детского и подросткового возраста, из них 11 монографий, 2 главы в руководствах, 19 учебных пособий. В основу ряда книг был положен как собственный клинический опыт Олега Амаяковича, так и богатый, порой уникальный, материал, которым располагали клинические базы кафедры: ДГБ № 19 им. К.А. Раухфуса, ДГБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, детский консультативно-диагностический центр Центрального района Санкт-Петербурга. О.А. Мутафьян консультировал детей с патологией кардиологического

Профессор Олег Амаякович Мутафьян (06.12.1939 – 15.03.2022)

профиля на клинических базах кафедры. Среди опубликованных им книг следует особо выделить «Кардиты у детей и подростков» (2006 г., 288 с.), «Детская кардиология» (2008 г., 504 с.), «Пороки сердца у детей и подростков» (2009 г., 560 с.), «Неотложная кардиология детского и подросткового возраста» (2012 г., 350 с.). Они посвящены разделам, которые у педиатров считаются весьма сложными. С выходом в свет этих книг врачи-педиатры получили достойный методический материал для последипломного усовершенствования по данному разделу медицины.

Пройдя путь от аспиранта до заведующего кафедрой, Олег Амаякович сохранил человечность, естественность в отношениях с людьми. У него был абсолютный слух, он получил музыкальное образование, очень любил музыку и использовал любую возможность исполнить любимые музыкальные произведения.

Олег Амаякович умел слушать людей, сопереживать им, дать добрый и мудрый совет. При этом он всегда был ровен и прост в поведении с коллегами. Он принимал проблемы людей очень близко, старался помогать всем, кому мог, независимо от рангов и званий. Он был просто добрым, порядочным, честным человеком. К нему часто приходили сотрудники со своими проблемами. У него было большое доброе, щедрое и бескорыстное сердце.

Память об Олеге Амаяковиче Мутафьяне навсегда останется в сердцах близких, коллег и благодарных учеников.

Заведующий кафедрой педиатрии
и детской кардиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова Минздрава России
д.м.н., профессор **И.Ю. Мельникова**

ISSN 2221-2582

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, представляющие 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. 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: 107–11.

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.

Кирющенков 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 resona. Laryngoscope. 1996; l06 (2, pt l): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (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'I (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. Novyy algoritm nakhozhdeniya 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 vnutriutrobnoy 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 i 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 таблицахприводятся 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.

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 редакторских 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.