

18+

ISSN 1727-2378
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
PEDIATRICS**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 3 (2020)

I.M. OSMANOV

Interview with Chief
Consulting Pediatrician
and Consulting Pediatric
Nephrologist for the Moscow
City Department of Health; Chief
Physician at the Z.A. Bashliaeva
City Pediatric Clinical Hospital
see pages 4–5

Исмаил Магомедович Османов

Интервью с главным
внештатным специалистом
педиатром и детским
специалистом нефрологом
Департамента
здравоохранения города
Москвы, главным врачом
Детской городской
клинической больницы
им. З.А. Башляевой
читайте на с. 4–5

ГБУЗ
«ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»
Османов
Исмаил Магомедович
Главный врач

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 19, № 3 (2020)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Педиатрия.
Том 19, № 3 (2020)

18+

Основан в 2002 году

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

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2018 — 0,438

Главный редактор журнала
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

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

Научные редакторы
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор
Моисеев А.Б., д. м. н., профессор
Ни А.Н., д. м. н., профессор
Погодина Е.В., к. м. н., доцент
Сахарова Е.В., д. м. н.
Федоров И.А., д. м. н., доцент
Эрдес С.И., д. м. н., профессор

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

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

Ответственный секретарь
Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор
Куртик Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

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

Фото
на первой обложке, с. 4 из личного архива
Османова И.М.

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

■ — на правах рекламы

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

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

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

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

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

Дата выхода в свет: 13.05.2020
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский съезд, д. 2
Периодичность: 11 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 3 000 адр.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU
доступны полные тексты статей.
Каждой статье присвоен DOI

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

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 19, № 3 (2020)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Османов И.М.:** «В работу московской системы здравоохранения внедрены все мировые протоколы лечения хронических заболеваний почек»

ПЕДИАТРИЯ

- 6–11 **Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии**
Киосов А.Ф.
- 12–16 **Биохимические маркеры гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных**
Панченко А.С., Панова М.С.
- 17–23 **Социальные аспекты нарушений мочеиспускания неорганического генеза у детей**
Моисеев А.Б., Вартапетова Е.Е., Миронов А.А., Сёмин С.Г.
- 24–28 **Региональные особенности возбудителей впервые выявленных внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста**
Ни А.Н., Шуматова Т.А., Сергеева Е.В., Шишацкая С.Н., Быкова О.Г.
- 29–34 **Значение пробиотиков в педиатрической практике**
Яблокова Е.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Крутихина С.Б.
- 35–39 **Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения**
Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С., Супрунец С.Н., Гуркина Е.Ю., Кучкина А.Ю.

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- 40–43 **Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей**
Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Терешков П.П.
- 44–47 **Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни**
Ревакина В.А., Мельникова К.С.
- 48–52 **Выбор предпочтительного устройства доставки лекарства у детей с бронхиальной астмой и его роль в достижении контроля над заболеванием**
Камаев А.В., Трусова О.В.
- 53–56 **Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей**
Мицкевич С.Э., Федоров И.А., Чупрынина А.И., Рыбакова О.Г.
- 57–60 **Особенности врачебной профессиональной консультации подростков с бронхиальной астмой: клинические наблюдения**
Ганузин В.М., Черная Н.Л., Маскова Г.С.

Doctor.Ru

PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 3 (2020)

INTERVIEW

- 4–5 **Prof. I.M. Osmanov:** “All international treatment protocols for chronic renal disease have been incorporated in the Moscow healthcare system”

PEDIATRICS

- 6–11 **Problems with the Definition of Intrauterine Growth Retardation and Pathology Diagnostics**
A.F. Kiosov
- 12–16 **Biochemical Markers of Hypoxic Brain Damage in Full-Term Newborns**
A.S. Panchenko, M.S. Panova
- 17–23 **Social Aspects of Nonorganic Problems with Urination in Children**
A.B. Moiseev, E.E. Vartapetova, A.A. Mironov, S.G. Semin
- 24–28 **Regional Features of Pathogens of Newly Diagnosed Community-Acquired Urinary Tract Infections in Infants and Small Children**
A.N. Ni, T.A. Shumatova, E.V. Sergeeva, S.N. Shishatskaya, O.G. Bykova
- 29–34 **Role of Probiotics in Paediatrics**
E.A. Yablokova, A.V. Meleshkina, S.N. Chebysheva, S.B. Krutikhina
- 35–39 **Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? Clinical Observation**
E.B. Khramova, E.V. Levitina, E.S. Romanenko, S.N. Suprunets, E.Yu. Gurkina, A.Yu. Kuchkina

ALLERGOLOGY

- 40–43 **Role of Endothelial Growth Factor in Bronchial Asthma Control in Children**
N.L. Potapova, I.N. Gaymolenko, P.P. Tereshkov
- 44–47 **Modern Approach to Diet of Infants**
V.A. Revyakina, K.S. Melnikova
- 48–52 **Selection of a Preferred Drug Delivery Device in Paediatric Patients with Bronchial Asthma and Its Role in Disease Control**
A.V. Kamaev, O.V. Trusova
- 53–56 **Use of Omalizumab in Management of Severe Uncontrolled Bronchial Asthma in Children**
S.E. Mitskevich, I.A. Fedorov, A.I. Chuprynina, O.G. Rybakova
- 57–60 **Features of Specialised Medical Consultation of Adolescents with Bronchial Asthma: Clinical Observation**
V.M. Ganuzin, N.L. Chernaya, G.S. Maskova

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Pediatrics.
Vol. 19, No. 3 (2020)

18+

Founded in 2002

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2018): 0.438

Editor-in-chief

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

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Pediatrics

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

Science Editors:

T.V. Zabolotskiy, Professor, Doctor of Medical Sciences

E.F. Lukushkina, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.B. Moiseev, Professor, Doctor of Medical Sciences

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

E.V. Pogodina, Associate Professor, Candidate of

Medical Sciences

E.V. Sakharova, Doctor of Medical Sciences

I.A. Fedorov, Associate Professor, Doctor of Medical

Sciences

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

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,

proekt@journaldoctor.ru

Journal Director

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

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of I.M. Osmanov

Journal Central Office:

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

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

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

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

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

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

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

Imprint date: 13.05.2020

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 3,000 emails

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

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия

Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Оспенно М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia

Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Karпова, E.P., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Kon, I.Ya., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia

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

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«В работу московской системы здравоохранения внедрены все мировые протоколы лечения хронических заболеваний почек»

Османов Исмаил Магомедович — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист педиатр и детский специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ», директор Университетской клиники педиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Почетный профессор Университета штата Нью-Йорк в Буффало.

Автор более 300 опубликованных научных работ, в том числе 4 изобретений, 16 монографий, 2 учебных пособий. Заслуженный врач РФ, заслуженный врач города Москвы.



— **Уважаемый Исмаил Магомедович, расскажите, пожалуйста, о структуре и распространенности заболеваний органов мочевой системы у детей в России.**

— Наиболее распространенными, около 60% случаев, являются инфекционные поражения органов мочевой системы: пиелонефрит, цистит.

Второе место по частоте занимают дисметаболические нефропатии (до 29%). На третьем месте — врожденные и наследственные заболевания органов мочевой системы, аномалии развития, гломерулярные заболевания почек (гломерулупатии), пузырно-мочеточниковые рефлюксы, нефропатии.

Хочу отметить, что в последнее время наблюдается устойчивая тенденция к снижению распространенности заболеваний мочевой системы: частоты запущенных случаев с прогрессирующим течением, рецидивов и, что особенно важно, состояний, приводящих к инвалидизации детей. Это стало возможным, благодаря четко функционирующей трехуровневой системе медицинской помощи, эффективной работе участковых педиатров по раннему выявлению инфекционных заболеваний мочевой системы, причем не только в группе риска. Ведь перенесенная вирусная или бактериальная инфекция способна стать триггерным фактором серьезных осложнений: у ребенка на фоне инфекции могут развиваться заболевания почек. В этом случае очень важна, кроме рутинных исследований (количественного

анализа мочи, УЗИ почек), консультация нефролога, который назначит необходимое лечение. Если у специалиста есть трудности с постановкой диагноза, остались вопросы по подбору лечения, ребенка направляют на 3-й уровень — в стационар.

— **Чем можно объяснить снижение частоты запущенных случаев заболеваний мочевой системы у детей в Москве? Как организовано их лечение?**

— В настоящий момент под пристальным наблюдением находятся около 180 детей с тяжелыми хроническими прогрессирующими заболеваниями: атипичным гемолитико-уремическим синдромом, рефлюкс-нефропатией, аномалиями развития, а также после пересадки почек. Они полностью обеспечены необходимыми современными препаратами за счет бюджета города Москвы. Зачастую это дорогостоящие лекарства, стоимость месячного курса терапии у некоторых больных составляет более 3 миллионов рублей. Кроме того, многие из таких пациентов нуждаются в гемодиализе и трансплантации.

В работу московской системы здравоохранения внедрены все мировые протоколы лечения хронических заболеваний почек. С 2018 года специалисты Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) проводят трансплантацию почек. Очень

крупный центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа действует на базе Детской городской клинической больницы Святого Владимира ДЗМ. Высококвалифицированную помощь в учреждениях Москвы получают и дети из различных регионов России, около трети пациентов в столичных больницах — иногородние.

Функционирующая в Москве трехуровневая система оказания медицинской помощи детям, в том числе страдающим заболеваниями органов мочевой системы любой тяжести, самодостаточна, и нет необходимости направлять больных для лечения в федеральные учреждения. Благодаря высокому профессиональному уровню врачей, оснащенности всех больниц и поликлиник необходимым оборудованием, обеспечена возможность ранней и полноценной диагностики, удастся добиваться соответствующих результатов лечения.

Чаще всего в стационар направляют больных с впервые выявленными или обострившимися заболеваниями почек, пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении. Если еще 7-8 лет назад средняя длительность пребывания в стационаре составляла почти 21 день, то в настоящий момент — всего 3–4 дня.

Большее внимание уделяется также реабилитации детей с заболеваниями мочевой системы. В системе московского здравоохранения действуют санатории, в которых созданы все необходимые условия для круглогодичного пребывания детей как школьного,

так и дошкольного возраста, в том числе с родителями. Реабилитационная система — мониторинг, физиопроцедуры, противорецидивное лечение — отлично выстроена, налажен образовательный процесс.

Важна преемственность в лечении детей с заболеваниями мочевой системы, которая четко налажена в Москве. Эту задачу решает диспансеризация. Она включает и продолжение лечения, и профилактику хронизации процесса, и сезонную профилактику, и выявление и санацию очагов хронической инфекции.

— В чем сложность коммуникации с пациентом-ребенком, ведь решение о выполнении диагностических и лечебных процедур принимают родители? Говорят об альянсе ребенка и взрослого. Какие конструктивные варианты взаимодействия сегодня возможны?

— Эффективность лечения в педиатрии тесно связана с особенностями больного: существует альянс ребенка и сопровождающего его родителя. Субъектом обращения за помощью является родитель, а помощь оказывается ребенку. Роли ребенка и родителя со временем меняются: увеличивается роль одного и уменьшается роль другого.

О состоянии здоровья ребенка должны знать не только врачи, но и родители с детьми. Когда в начале 1990-х я был на стажировке в США, меня поразило, как врач общался с маленьким пациентом: он рисовал на листке схему мочевой системы, объясняя, как функционируют органы, где обнаружена патология, как будет проходить медикаментозное, а при необходимости — оперативное лечение. Такой подход не только дает маленькому пациенту понятие процесса лечения, но и формирует его мотивацию к сохранению и восстановлению здоровья. Благодаря пониманию механизма возникновения патологии, процесса лечения, взрослые также, получая разъяснения от врача, более скрупулезно начинают относиться к контролю состояния ребенка и выполнению назначений.

Для того чтобы родители были осведомлены о современных возможностях московского здравоохранения, в нашей больнице ежегодно проводится фестиваль «Здоровье и безопасность детей». В мероприятии принимают участие родители, врачи, педагоги, политические и общественные деятели, артисты, известные люди. В рамках фестиваля работают павильоны здоровья,

Школы юного спасателя с участием представителей МЧС России, проходят мастер-классы, творческие квесты. Главными задачами мероприятия являются привлечение внимания общественности к здоровью и безопасности детей, повышение настороженности родителей, популяризация здорового образа жизни. Кроме того, функционируют школы для родителей детей с хроническими заболеваниями почек.

Во время проведения научных форумов предусматривается общение родителей, в первую очередь тех, у кого дети страдают тяжелыми хроническими заболеваниями мочевой системы, и врачей-экспертов.

Мы активно сотрудничаем с пациентами, родительскими организациями, с благотворительными фондами, которые помогают в обучении родителей и детей и оказывают эту помощь бесплатно.

— Исмаил Магомедович, Вы возглавляете Детскую городскую клиническую больницу имени З.А. Башляевой (ДГКБ) — крупный многопрофильный стационар, оснащенный современным оборудованием, что позволяет применять эффективные методы диагностики, лечения и реабилитации детей. Это требует высокой квалификации специалистов. Какие возможности для обучения и обмена опытом имеют врачи больницы?

— На базе больницы функционируют 2 университетские клиники, 12 кафедр ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 5 кафедр ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Мы не только готовим будущих врачей, но и повышаем квалификацию докторов в системе непрерывного медицинского образования и вовлекаем их в научные исследования, которые завершаются написанием диссертаций.

Наши специалисты принимают участие в российских и зарубежных форумах, конгрессах, конференциях, проходят стажировки в Италии, Испании, Германии, Бельгии, Южной Корее, Америке. А специалисты из Бельгии проходили стажировку у нас.

На базе больницы проводятся московские и всероссийские с международным участием конференции по лечению хронических, гормонорезистентных, гормонозависимых форм, наследственных заболеваний почек, инфекционных поражений мочевой системы.

Важно отметить, что наши сотрудники делятся своим опытом с коллегами

из регионов, кроме организации научно-практических мероприятий при поддержке Национального центра помощи детям во главе с председателем попечительского совета Еленой Игоревной Мильской, проводят выездные консультации в различных регионах России: на Камчатке, в Крыму, в Алтайском крае, в Магадане, Чите и многих других. В общей сложности более семи тысяч маленьких пациентов осмотрены, более 700 с наиболее сложными и тяжелыми заболеваниями госпитализированы на лечение в ДГКБ.

— В 2015 году стартовал проект «Медицинский класс в московской школе», учрежденный Правительством Москвы. Чем он важен для системы образования и здравоохранения? Какие еще социальные и образовательные проекты реализуются в больнице?

— Среди социально-ориентированных проектов можно назвать школы для родителей и для беременных женщин, различные дни открытых дверей, проекты «Юный медик», «Досуг детей» «Культурное наследие детям», ежегодные московские фестивали «Здоровья и безопасности детей». Осуществляются подготовка волонтеров на базе ДГКБ, работа в соцсетях. Практически все такие проекты направлены на формирование взаимодействия между медицинским учреждением, родителями, общественностью.

Сегодня огромное значение приобрело волонтерское движение. В большинстве случаев в нем участвуют молодые люди, которые в будущем видят себя медицинскими работниками.

Несколько лет назад стартовал проект «Медицинский класс в московской школе», который был учрежден Правительством Москвы. В школах СЗАО Москвы были организованы специализированные классы, где готовят будущие медицинские кадры. Участь и работая в больнице, дети познают азы профессии, начинают понимать, что такое медицина, в частности педиатрия. Подавляющее большинство учеников впоследствии поступают в медицинские вузы. Таким образом, мы воспитываем молодых людей, сделавших осознанный выбор самой гуманной профессии — профессии врача, и создаем надежный кадровый резерв для московского здравоохранения.

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



Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии

А.Ф. Киосов

ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть современные представления о задержке внутриутробного роста (ЗВУР).

Основные положения. ЗВУР является важным фактором, влияющим на показатели перинатальной и младенческой смертности. Многообразие причин ЗВУР обуславливает то, что группа детей с ней очень неоднородная. Имеются несоответствия в вопросах терминологии и диагностики ЗВУР. Прогноз у детей зависит от факторов риска, степени тяжести и клинического варианта патологии. ЗВУР оказывает долгосрочное влияние на неврологическое развитие, эндокринную систему и гомеостаз.

Заключение. Проблема ЗВУР — одна из самых сложных в современной перинатологии. Наибольший риск неблагоприятного исхода отмечается у детей с показателями антропометрии при рождении ниже 3-го центиля. Необходимы масштабные проспективные исследования для выработки комплексных подходов к клинической практике ведения детей с ЗВУР.

Ключевые слова: новорожденные дети, внутриутробное развитие, задержка внутриутробного роста.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Киосов А.Ф. Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-6-11



Problems with the Definition of Intrauterine Growth Retardation and Pathology Diagnostics

A.F. Kiosov

Regional Clinical Hospital No.2; 18 Gagarin Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454010

ABSTRACT

Objective of the Review: to discuss the modern idea of intrauterine growth retardation (IGR).

Key Points. IGR is an important factor impacting perinatal and infant mortality. Due to variety of IGR causes, the group of children with this pathology is very unhomogeneous. There are irregularities in IGR terminology and diagnosis. Prognosis in children depends on risk factors, severity and clinical variant of the pathology. IGR has a long-term impact on neurological development, endocrine system and homeostasis.

Conclusion. Issues with IGR are one of the most complex problems in modern perinatal medicine. The highest risk of poor outcome is recorded in children whose anthropometry at birth is below 3rd centile. Large-scale perspective studies are needed to develop comprehensive approaches to clinical management of children with IGR.

Keywords: new-borns, intrauterine growth, intrauterine growth retardation.

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

For citation: Kiosov A.F. Problems with the Definition of Intrauterine Growth Retardation and Pathology Diagnostics. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 6–11. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-6-11

Одной из актуальных проблем акушерства, неонатологии и педиатрии является задержка внутриутробного роста и развития (ЗВУР) [1]. В зарубежной литературе для описания ЗВУР используется сразу несколько терминов: intrauterine growth retardation, intrauterine growth restriction, fetal growth restriction [1–3]. В настоящее время имеются несоответствия в терминологии и определениях, используемых для описания субоптимального роста плода и новорожденного [3].

Цель данной статьи: рассмотреть современные представления о ЗВУР.

В разных странах мира частота ЗВУР колеблется от 3% до 30% [1, 3]. Такая разная частота в популяциях может отражать отсутствие единообразия в дефинициях и оценке ЗВУР [3]. ЗВУР встречается в 3 раза чаще у недоно-

шенных детей, чем у доношенных и переношенных. Распространенность ЗВУР увеличивается с уменьшением гестационного возраста [1–3].

Невынашивание беременности и ЗВУР часто связаны друг с другом наличием общих патогенетических механизмов развития [1, 3]. ЗВУР является важным фактором риска смерти в неонатальном и постнеонатальном периодах [4, 5]. Смертность детей с ЗВУР в 3–10 раз превышает смертность новорожденных с нормальным развитием [1, 3]. Наличие ЗВУР увеличивает риск мертворождения в 8 раз. Около 20% мертворожденных младенцев имеют ЗВУР [4, 6].

В настоящее время в мировой медицине используется более 30 различных определений ЗВУР. Единого определения в литературе не существует [3, 6–8]. В российском Национальном руководстве по неонатологии дается

Киосов Андрей Федорович — к. м. н., заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «ОКБ № 2», врач-неонатолог, врач-педиатр. 454010, Россия, г. Челябинск, ул. Гагарина, д. 18. E-mail: kiosow@mail.ru

расширенное определение: «ЗВУР — это синдром, который появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода и проявляется у новорожденного снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) на 2 и более стандартных отклонения (или ниже 10-го центиля) по сравнению с должествующей для гестационного возраста» [1].

ЗВУР — одна из универсальных реакций плода в ответ на неблагоприятие в период внутриутробного развития. Большинство авторов разделяют факторы риска ЗВУР на следующие категории: родительские (материнские и отцовские), плацентарные, плодовые [1, 3]. Некоторые исследователи выделяют дополнительно социально-биологические, социально-экономические, экологические факторы [1, 3, 7, 8]. Несмотря на достаточно большое количество известных факторов, приводящих к ЗВУР, у 40% детей истинную причину установить не удается [3, 7, 8].

К материнским факторам риска ЗВУР относят возраст матери менее 16 и более 40 лет, низкий вес и рост; особенности, связанные с этнической принадлежностью матери (например, низкорослость у малых народностей); белково-калорийное голодание женщины, высокий паритет беременности, бесплодие в анамнезе, выкидыши, короткий срок между беременностями (менее 2 лет), рождение предыдущих детей с ЗВУР, мертворождение, преэклампсию, кровотечения, пороки развития матки [1, 3, 7]. Большое значение придается заболеваниям матери, таким как гипертоническая болезнь, мальабсорбция, аутоиммунные заболевания, СД, хронические заболевания печени, почек, сердца, антифосфолипидный синдром, анемии, ожирение, инфекции [3, 7, 8].

К отцовским факторам риска ЗВУР относится низкий вес при рождении у отца [1, 3, 9].

Плацентарные факторы риска ЗВУР: структурные аномалии плаценты, аномалии прикрепления плаценты, патология сосудов материнской части, патология сосудов плодовой части, воспалительные процессы в плаценте [1, 3, 9], а также недостаточная масса и поверхность плаценты (менее 8% от массы новорожденного) [3, 9].

К плодовым факторам риска развития ЗВУР причисляют хромосомные аномалии у плода, изодисомии, дупликация длинного или короткого плеча хромосом, микроделеции [1–3], врожденные пороки развития (особенно пороки ЦНС и скелета), аномалии обмена веществ, врожденные инфекции (цитомегаловирусную инфекцию, токсоплазмоз, краснуху, ветряную оспу, туберкулез, ВИЧ, сифилис, малярию), многоплодие [1–3, 9]. Плодовые факторы, вероятно всего, имеют решающее значение в генезе отставания роста и прогнозе дальнейшей жизни [3, 8, 9].

Социально-биологические, или социально-экономические, факторы риска ЗВУР: низкие экономический статус, образовательный уровень матери, недоступность медицинской помощи, низкое качество перинатальной помощи, тяжелый физический труд, профессиональные вредности, постоянная работа во время беременности, неполная семья, нежеланная беременность, проживание в высокогорных районах, курение (активное и пассивное), алкоголизм, токсикомания, наркомания, прием некоторых медикаментов (β -блокаторов, оральных антикоагулянтов), воздействие радиации, вибрации, химических факторов и тератогенов [1–3, 9]. В зарубежной литературе данную группу причин ЗВУР часто называют факторами окружающей среды, или экологическими факторами [3, 6, 7, 9].

Многообразие причин ЗВУР обуславливает то, что группа детей с ней очень неоднородная [1–3, 8]. Иногда ЗВУР может быть одним из проявлений генетических заболеваний. В других случаях она возникает как следствие внутриутробно приобретенных заболеваний — внутриутробных инфекций, нарушений обмена веществ. У некоторых детей ЗВУР может трактоваться как самостоятельная патология [1–3, 9].

Пренатальная диагностика ЗВУР основана на сопоставлении индивидуальных фетометрических показателей, полученных в результате УЗИ плода, с нормативными значениями. Оптимальным для оценки внутриутробного роста является составление индивидуальных диаграмм роста плода [3, 7, 10]. Такая диаграмма помогает интерпретировать рост плода и диагностировать ЗВУР [3, 10]. Диагностическим критерием ЗВУР плода считается снижение массы тела и/или длины тела менее 10-го центиля [1–3, 7, 8].

Для построения индивидуальных диаграмм роста можно использовать интернет-ресурс <http://www.gestation.net>. На сайте имеется программное обеспечение для построения диаграмм роста, для расчета веса и гестационного возраста плода [3, 10].

Диаграммы роста плода имеют поправку на рост и вес матери, этническое происхождение, паритет беременности [3, 7, 8, 10]. Для оценки роста плода также важны определение объема околоплодных вод и проведение доплерографии пупочной артерии с 26 недель беременности до рождения ребенка [10, 11]. Биометрия плода должна оцениваться не чаще чем каждые 2 недели [3, 10, 11].

Несмотря на отработанный алгоритм пренатальной диагностики ЗВУР, она не всегда эффективна [3, 7, 8]. В настоящее время только у 30–40% детей с ограничением роста диагноз ЗВУР выставлен антенатально [1, 3]. Низкая эффективность антенатальной диагностики ЗВУР может увеличивать риск неблагоприятных перинатальных исходов [1, 3, 12].

Постнатально диагноз ЗВУР устанавливают на основании сопоставления параметров физического развития ребенка при рождении с должными параметрами [1, 3, 7, 8]. Для оценки антропометрии используют таблицы и графики сигмального и центильного типа, которые отражают динамику нарастания веса, роста, окружности головы и других антропометрических показателей в зависимости от гестационного возраста [1, 3, 8].

Ранее для оценки антропометрических показателей ребенка (массы, длины тела и окружности головы) использовали таблицы Л.О. Lubchenko (1967), данные Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой (1981) [1, 3, 7]. В настоящее время для оценки соответствия антропометрических показателей ребенка должным значениям применяются центильные графики и таблицы I.E. Olsen (2010), I.R. Fenton (2013), Intergrowth-21st. (2014) [3, 7, 8, 11].

Современные таблицы составлены с учетом гендерных различий [3, 8, 12]. Темпы роста мальчиков выше темпов роста девочек [3, 7, 8, 11]. Поэтому для правильной оценки необходимо учитывать пол ребенка [3, 8, 12].

Нормой при оценке по центильным таблицам является диапазон от 25-го до 75-го центиля, при оценке по сигмальным таблицам нормой считается интервал от -1 до $+1$ сигмального отклонения. За рубежом синонимом сигмального отклонения является z-индекс (z-score) [3, 7, 8].

Термин «ниже среднего» используется для показателя, находящегося в интервале от 25-го до 10-го центиля или в интервале от -1 до -2 сигмальных отклонений (z-score от -1 до -2). Низкий показатель, который характеризует

наличие ЗВУР, — показатель антропометрии, имеющий значение менее 10-го центиля или менее -2 сигмальных отклонений от среднего значения (z -score менее -2) [1, 3, 7, 8, 11].

Таким образом, ЗВУР у новорожденного ребенка диагностируется при антропометрических показателях менее 10-го центиля или менее -2 сигмальных отклонений (z -score) относительно должных значений для гестационного возраста [1, 3, 7, 8, 12]. За основу диагностики в первую очередь берется оценка массы тела как интегрального показателя размеров новорожденного ребенка [3, 7, 8].

В зависимости от отставания только веса или одновременного отставания веса и роста выделяют симметричный и асимметричный варианты ЗВУР [1, 3, 8]. Выделение гипотрофического и гипопластического вариантов ЗВУР предусмотрено в МКБ-10 (1989) [13]. В 16-м классе «Некоторые состояния, возникающие в перинатальном периоде» выделен подкласс «P05 Замедленный рост и недостаточность питания плода».

Для ЗВУР предусмотрены четыре кодировки. Первая кодировка «P05.0 "Маловесный" для гестационного возраста плод» относится к состоянию, когда масса тела ниже, а длина тела выше 10-го центиля для гестационного возраста. Это асимметричный, или гипотрофический, вариант ЗВУР [1, 3]. Вторая кодировка «P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста» соответствует состоянию, когда масса и длина тела ниже 10-го центиля для гестационного возраста. Это симметричный, или гипопластический, вариант ЗВУР [1, 3]. Третья кодировка «P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о "маловесном" или маленьком для гестационного возраста» используется для новорожденного, у которого нет снижения массы тела, но отмечаются признаки недостаточности питания, такие как сухость, шелушение кожи и неполноценность подкожной клетчатки. Четвертая — «P05.9 Замедленный рост плода неуточненный» — это задержка роста плода без дополнительного уточнения [13].

На практике не всегда у плода и новорожденного ребенка можно четко выделить симметричный (гипопластический) или асимметричный (гипотрофический) вариант ЗВУР [1, 3, 7, 13]. Так, по данным Г.М. Дементьевой, у 80% детей с ЗВУР снижение массы тела сочетается с уменьшением его длины [1, 2]. У 64% детей одновременно со снижением массы тела наблюдается уменьшение окружности головы [1, 3, 11].

Асимметричный, или гипотрофический, вариант ЗВУР является более распространенным и регистрируется с частотой до 60–70% от всех случаев ЗВУР [1, 3, 7, 11]. При гипотрофическом варианте отечественные ученые допускают постановку диагноза внутриутробной (пренатальной) гипотрофии [1, 2]. При асимметричном варианте ЗВУР плод внутриутробно имеет лишь небольшое ограничение в питательных веществах и газообмене. Патологический фактор при асимметричном варианте ЗВУР воздействовал в III триместре беременности [1, 3, 7].

Наиболее часто асимметричный вариант ЗВУР регистрируется при тяжелом гестозе второй половины беременности, преэклампсии, хронической гипертензии [6, 7]. При гипотрофическом варианте ЗВУР у детей постнатально имеется снижение веса относительно должных показателей для срока гестации [3, 7]. Часто выраженное отставание веса сопровождается незначительным отставанием роста [1, 7].

У детей с асимметричным вариантом ЗВУР окружность головы нормальна для срока гестации [3, 7, 11]. У большинства из них прогноз относительно благоприятный [1, 3, 9].

Масса и структура головного мозга соответствуют гестационному возрасту [6, 7]. Тяжелые перинатальные поражения головного мозга при асимметричном варианте ЗВУР имеются редко [1, 3, 6, 9].

Симметричная, или гипопластическая, ЗВУР встречается реже — до 30–40% от всех случаев ЗВУР [3, 7, 11]. При гипопластическом варианте пренатально при фетометрии регистрируется симметричное уменьшение всех размеров плода [3, 7, 11]. Патологический фактор при симметричном ограничении роста воздействует на ранних сроках развития плода, чаще во II триместре беременности [1, 7].

Симметричный вариант ЗВУР наблюдается при многоплодной беременности, у юных матерей, при проживании в высокогорных районах, дефиците питания матери, при врожденных инфекциях и генетических синдромах [6, 7]. У детей при симметричном варианте ЗВУР происходит одновременное отставание массы и длины тела [3, 7].

Зарубежные авторы при симметричном варианте ЗВУР описывают общее, или тотальное, ограничение роста [3, 7, 11]. У таких детей все параметры пропорционально уменьшены [3, 7], в частности окружность головы уменьшена пропорционально остальным частям тела [3, 9]. У них могут быть единичные стигмы дизэмбриогенеза [1].

Гипопластический вариант ЗВУР часто приводит к неблагоприятным последствиям. У младенцев имеются тяжелые неврологические нарушения [1, 3, 9]. Неврологическая заболеваемость у детей с симметричным вариантом ЗВУР в 5–10 раз выше, чем у детей без ЗВУР [3, 6, 8]. Основные отличия гипотрофического и гипопластического варианта ЗВУР приведены в *таблице*.

Отечественные авторы выделяют также третий вариант ЗВУР — диспластический [1]. Для диспластического варианта характерно наличие врожденных пороков развития, множественных стигм дизэмбриогенеза (более 5 стигм), диспропорций тела при значительном снижении роста. По данным литературы, врожденные пороки развития есть у 10% детей с ЗВУР [3, 7, 11]. Диспластический вариант ЗВУР регистрируется у детей с хромосомными нарушениями, с генными мутациями, при врожденной инфекции, алкоголизме, токсикомании и наркомании матери [1, 2].

В зависимости от степени отставания антропометрических показателей от должных значений выделяют постнатально несколько степеней тяжести ЗВУР [1, 3, 8, 11, 14]. Подход к разделению на степени тяжести у разных авторов имеет отличия. Общая концепция такова, что чем значительнее отклонение показателей антропометрии от нормативных значений, тем тяжелее ЗВУР и хуже краткосрочный и долгосрочный прогноз [1, 3, 8, 11]. По данным отечественных и зарубежных авторов, дети с отклонениями массы тела и роста ниже 3-го центиля имеют самый высокий риск неблагоприятных исходов [1–3, 7, 11]. У 50% детей отмечено отставание в физическом развитии в раннем и подростковом возрасте, у 20–40% формируются неврологические реакции [1, 2].

В российском Национальном руководстве по неонатологии предлагается подробная градация на степени тяжести ЗВУР [1]. Первая степень тяжести (легкая) характеризуется уменьшением массы тела ниже 10-го центиля при нормальной или умеренно сниженной длине тела. При второй степени тяжести (средней) наблюдается снижение как массы тела, так и длины, показатели находятся в коридоре от 10-го до 3-го центиля. Третья степень (тяжелая) характеризуется уменьшением всех параметров физического развития ниже 3-го центиля.

**Гипотрофический и гипопластический варианты задержки внутриутробного роста (ЗВУР)
Hypotrophic and hypoplastic intrauterine growth retardation (IGR)**

Критерии / Criteria	Гипотрофический вариант / Hypotrophic IGR	Гипопластический вариант / Hypoplastic IGR
Частота / Prevalence	60–70% от всех случаев ЗВУР / 60–70% of all IGR cases	30–40% от всех случаев ЗВУР / 30–40% of all IGR cases
Причины развития / Causes	Маточно-плацентарная недостаточность / Uteroplacental insufficiency	Генетические нарушения, инфекции / Genetic disorders, infections
Время действия фактора / Factor impact period	В III триместре / III trimester	Во II триместре / II trimester
Данные фетометрии (окружность живота, окружность головы, бипариетальный размер, длина бедренной кости) / Fetometry results (abdominal circumference, head circumference, bi-parietal diameter, femoral bone length)	Окружность живота уменьшена; окружность головы, бипариетальный размер, длина бедренной кости нормальные / Reduced abdominal circumference; normal head circumference, bi-parietal diameter, femoral bone length	Все параметры пропорционально уменьшены / All parameters are reduced proportionally
Объем околоплодных вод / Amount of amniotic fluid	Нормальный/снижен / Norm/ deficiency	Снижен / Deficiency
Допплерография пупочной, маточной, средней мозговой артерий / Doppler sonography of umbilical, uterine and medial cerebral arteries	Нарушение кровотока / Impaired blood flow	Выраженное нарушение кровотока / Marked blood flow impairment
Вес при рождении для срока гестации / Weight at birth as compared to gestation stage	< 10-го центиля / < 10th centile	< 10-го центиля / < 10th centile
Рост при рождении для срока гестации / Height at birth as compared to gestation stage	от 10-го до 90-го центиля / 10th to 90th centile	< 10-го центиля / < 10th centile
Окружность головы при рождении для срока гестации / Head circumference at birth as compared to gestation stage	от 10-го до 90-го центиля / 10th to 90th centile	< 10-го центиля / < 10th centile
Прогноз / Prognosis	Относительно благоприятный / Relatively favourable	Как правило, неблагоприятный / Usually unfavourable

В данной градации на степени тяжести не прослеживается строгое разделение в соответствии с вариантами ЗВУР (гипотрофическим, гипопластическим). Концепция такой градации в следующем. Действие фактора, нарушающего рост плода, в большинстве случаев первоначально приводит к снижению массы тела. Затем при нарастании дефицита массы тела начинает появляться и нарастать дефицит длины тела и окружности головы [1, 3, 11].

Одна из важных проблем — это разделение детей со ЗВУР и «малых для гестационного возраста» [1, 3, 11]. В англоязычной литературе группа детей, «малых для срока гестации», имеет обозначение Small for Gestational Age (SGA). Долгое время термины «малый для гестационного возраста» и ЗВУР использовали как синонимы [3, 11, 15], но в настоящее время их синонимами не считают [3, 7, 11].

Термин «малый для гестационного возраста» применяется для описания «физиологически», или конституционно маленького плода и новорожденного [3, 11]. Такой ребенок имеет показатели антропометрии менее 10-го центиля, но при этом определяются нормальный объем околоплодных вод и нормальные доплерометрические показатели пупочных артерий [3, 7, 11]. По данным зарубежной литературы, около 50–70% младенцев с антропометрическими показателями

при рождении менее 10-го центиля являются «конституционно маленькими детьми», т. е. детьми без ЗВУР [3, 11].

Термин ЗВУР используется для описания патологически малого плода [3, 11]. У такого ребенка показатели антропометрии менее 10-го центиля, при этом фиксируются маловодие (олигидроамнион), и/или нарушение кровотока в пупочных артериях, и/или плохая интервальная скорость роста, и/или снижение показателей роста ниже 3-го центиля [3, 7, 11]. Для патологического ограничения роста, или ЗВУР, характерно все большее отставание роста по данным фетометрии плода [7, 11].

УЗИ плода, плаценты и оценка объема околоплодных вод, доплеровских показателей пупочной артерии помогают в дифференцировке физиологического и патологического ограничения роста плода [3, 11]. Рекомендуется последовательное наблюдение за ростом и параметрами с кратностью 1 раз в 2 недели [3, 10, 16]. Этот подход позволяет изучать траектории роста, которые могут помочь в дифференцировке физиологических и патологических ограничений роста [3, 10, 11].

В современной зарубежной литературе ЗВУР определяется как неспособность плода достичь своего «потенциала роста» [3, 7, 11]. Под «потенциалом роста» понимается

потенциальный размер, определенный генетикой. В англоязычной литературе неспособность плода достичь своего «потенциала роста» описывается термином Failure to Reach the Potential Growth [3, 7, 11]. При ЗВУР один или несколько патологических факторов ингибируют генетический «потенциал роста» [3, 11, 17].

Задача клинициста состоит в выделении и разграничении детей, «малых для гестационного возраста», и детей с ЗВУР. В дифференцировании физиологического состояния «малый для гестационного возраста» и патологического состояния ЗВУР помогает анализ траектории роста плода [3, 7, 9, 17]. Важным критерием является неспособность плода удерживать рост вдоль стандартизированной кривой роста [3, 7, 11]. В качестве контроля используется собственный рост плода при последовательных измерениях [9, 17]. Если срок гестации точно не установлен, то проводят оценку роста плода в течение 2–4-недельного интервала [3, 10, 11, 15, 17].

Состояния, связанные с ограничением внутриутробного роста или с «малым размером», будут иметь разные кодировки и в МКБ-11 (2018), которая начнет применяться с 2022 года. Для детей, «малых для гестационного возраста», выделены кодировки: «KA20.00 Малый для гестационного возраста, симметричный», «KA20.01 Малый для гестационного возраста, асимметричный», «KA20.0Z Малый для гестационного возраста неуточненный». Для детей с ЗВУР, или ограничением внутриутробного роста, созданы свои кодировки: «KA20.10 Асимметричное внутриутробное ограничение роста», «KA20.11 Симметричное ограничение внутриутробного роста», «KA20.12 Ограничение внутриутробного роста, связанное с малым для гестационного возраста» [18].

По данным зарубежной современной литературы, среди новорожденных с показателями антропометрии менее 10-го центиля у 50–60% имеется патологическое ограничение роста, то есть ЗВУР. До 40–50% детей с показателями ниже 10-го центиля могут быть небольшими вследствие особенностей конституции — здоровые «маленькие» плоды и дети, например от невысоких родителей [3, 11]. Это вызывает определенные сложности при диагностике. Такие маленькие плоды и дети могут подвергаться необоснованным ятрогенным вмешательствам [3, 19].

Отдаленные последствия ЗВУР стали активно изучаться в конце прошлого века [1, 4]. Исследования последних лет показывают, что ЗВУР оказывает долгосрочное влияние на эндокринную систему, неврологическое развитие и гомеостаз [1–3, 5, 20]. Инвалидность, обусловленная тяжелыми поражениями нервной системы (детский церебральный паралич, эпилепсия, гидроцефалия), возникает к возрасту 6 лет у 12,6% детей с ЗВУР [1, 2]. У 32% детей с тяжелой формой ЗВУР имеются проблемы при обучении, и они не могут окончить полный курс общеобразовательной школы [2].

Доля детей с хроническими заболеваниями легких составляет 74% при наличии ЗВУР и 49% при ее отсутствии [1, 2]. У младенцев с ЗВУР по сравнению с детьми без нее чаще в возрасте 18–22 месяцев регистрируются нарушения роста, низкий вес, снижение окружности головы и нарушения зрения [3, 19–22]. Разница в росте и антропометрических показателях между детьми с и без ЗВУР нивелируется только в 12,5 года [22].

Несколько исследований продемонстрировали предрасположенность во взрослой жизни к развитию ожирения, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и СД [3, 11, 22, 23]. Однако полный генез этих связей до конца не установлен и требует изучения [1, 11, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении задержки внутриутробного роста (ЗВУР) остается много нерешенных вопросов. Предметом дискуссий являются как само определение и оценка многофакторных причин, так и подходы к диагностике ЗВУР, сложности в характеристике и прогнозировании данного состояния. По мнению Американского общества акушеров и гинекологов, ЗВУР — одна из самых распространенных и сложных проблем в современной перинатологии.

Прогноз у детей зависит от факторов риска, степени тяжести и клинического варианта ЗВУР.


В настоящее время имеются несоответствия в терминологии и определениях, используемых для описания субоптимального роста новорожденного. Наибольший риск неблагоприятного исхода отмечается у детей с показателями антропометрии при рождении ниже 3-го центиля. Необходимы масштабные проспективные исследования для выработки комплексных подходов к клинической практике ведения детей с ЗВУР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Володин Н.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 848 с. [Volodin N.N., ed. Neonatology: national manual. M.: GEOTAR-Media; 2007. 848 p. (in Russian)]
2. Белоусова Т.В., Андрушина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2015; 14(1): 23–30. [Belousova T.V., Andrushina I.V. Intrauterine growth retardation and its impact on children's health in later life. The possibility of nutritional support. *Current Pediatrics*. 2015; 14(1): 23–30. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1259
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet. Gynecol.* 2013;121(5): 1122–33. DOI: 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9
4. Baer R.J., Rogers E.E., Partridge J.C., Anderson J.G., Morris M., Kuppermann M. et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. *J. Perinatol.* 2016; 36(11): 1008–13. DOI: 10.1038/jp.2016.118
5. Boghossian N.S., Geraci M., Edwards E.M., Horbar J.D. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks'

gestation. *Pediatrics*. 2018; 141(2): pii: e20172533. DOI: 10.1542/peds.2017-2533

6. Iliodromiti S., Mackay D.F., Smith G.C., Pell J.P., Sattar N., Lawlor D.A. et al. Customised and noncustomised birth weight centiles and prediction of stillbirth and infant mortality and morbidity: a cohort study of 979,912 term singleton pregnancies in Scotland. *PLoS Med.* 2017; 14(1): e1002228. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002228
7. Beune I.M., Bloomfield F.H., Ganzevoort W., Embleton N.D., Rozance P.J., van Wassenaer-Leemhuis A.G. et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn. *J. Pediatr.* 2018; 196: 71–6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059
8. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.; 2019. 112 с. [Program for Infant Feeding Optimisation in the Russian Federation: Guidelines Developed by Scientific Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia. M.; 2019. 112 p. (in Russian)]
9. Blue N.R., Beddow M.E., Savabi M., Katukuri V.R., Chao C.R. Comparing the Hadlock fetal growth standard to the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development racial/ethnic standard for the prediction of

- neonatal morbidity and small for gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(5): 474.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.011
10. iGAP: Individualized Growth Assessment Program. URL: <https://igap.research.bcm.edu/> (дата обращения — 15.12.2019).
 11. Institute of Obstetricians and Gynaecologists. Fetal growth restriction — recognition, diagnosis and management. Clinical practice guideline. Royal College of Physicians of Ireland and Health Service Executive. URL: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/fetal-growth-restriction.pdf> (дата обращения — 15.12.2019).
 12. Blue N.R., Beddow M.E., Savabi M., Katukuri V.R., Mozurkewich E.L., Chao C.R. A comparison of methods for the diagnosis of fetal growth restriction between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131(5): 835–41. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002564
 13. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en> (дата обращения — 15.12.2019).
 14. Hanson M., Kiserud T., Visser G.H., Brocklehurst P., Schneider E.B. Optimal fetal growth: a misconception? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(3): 332.e1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.027
 15. Deter R.L., Lee W., Yeo L., Erez O., Ramamurthy U., Naik M. et al. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(2S): S656–78. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.210
 16. Deter R.L., Lee W., Kingdom J.C.P., Romero R. Fetal growth pathology score: a novel ultrasound parameter for individualized assessment of third trimester growth abnormalities. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(7): 866–76. DOI: 10.1080/14767058.2017.1300646
 17. Grantz K.L., Kim S., Grobman W.A., Newman R., Owen J., Skupski D. et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(3): 285.e1–36. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.016
 18. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision (ICD-11). URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (дата обращения — 15.12.2019).
 19. Griffin I.J., Lee H.C., Profit J., Tancedi D.J. The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J. Perinatol.* 2015; 35(7): 503–10. DOI: 10.1038/jp.2014.233
 20. Grimberg A., DiVall S.A., Polychronakos C., Allen D.B., Cohen L.E., Quintos J.B. et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2016; 86(6): 361–97. DOI: 10.1159/000452150
 21. Guellec I., Marret S., Baud O., Cambonie G., Lapillonne A., Roze J.C. et al. Intrauterine growth restriction, head size at birth, and outcome in very preterm infants. *J. Pediatr.* 2015; 167(5): 975–81.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.025
 22. Beukers F., Rotteveel J., van Weissenbruch M.M., Ganzevoort W., van Goudoever J.B., van Wassenaer-Leemhuis A.G. Growth throughout childhood of children born growth restricted. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102(8): 735–41. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312003
 23. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CPed.S40070 

Поступила / Received: 19.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2020



Биохимические маркеры гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных

А.С. Панченко, М.С. Панова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, г. Чита

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить биохимические маркеры повреждения головного мозга у доношенных новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию и/или асфиксию при рождении.

Дизайн: ретроспективное когортное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 142 доношенных новорожденных ребенка, которые были разделены на две группы: 1-я (основная) группа (n = 90) — дети, перенесшие внутриутробную гипоксию и/или асфиксию при рождении; 2-я (группа контроля) (n = 52) — дети, родившиеся с оценкой 8 баллов и выше по шкале Апгар и не испытывавшие внутриутробную гипоксию. Проведены ретроспективный анализ историй развития новорожденных (течения беременности и родов у их матерей, особенностей раннего неонатального периода), а также оценка концентраций интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) и нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке пуповинной крови.

Результаты. Анализ концентраций интерлейкинов и НСЕ выявил статистически значимые различия между группами сравнения. Маркером перенесенных гипоксических событий явилось повышение уровней НСЕ — 9,63 (6,71; 14,94) — и про- и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-1β — 8,5 (0,09; 36,39), ИЛ-6 — 14,11 (6,71; 141,0), ИЛ-8 — 50,4 (10,8; 182,7), ИЛ-4 — 0,90 (0,00; 3,84).

Заключение. Диагностика поражений центральной нервной системы должна основываться в том числе и на использовании лабораторных методов с оценкой маркеров, указывающих на патологический процесс. У детей с перенесенной внутриутробной гипоксией/асфиксией отмечаются повышенные уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и НСЕ, при этом некоторые дети основной группы не имели неврологической симптоматики и соответствующего диагноза.

Ключевые слова: новорожденные дети, неврологическая симптоматика, асфиксия, внутриутробная гипоксия, интерлейкины, нейронспецифическая енолаза.

Вклад авторов: Панченко А.С. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Панова М.С. — отбор и обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Панченко А.С., Панова М.С. Биохимические маркеры гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 12–16. DOI: 0.31550/1727-2378-2020-19-3-12-16



Biochemical Markers of Hypoxic Brain Damage in Full-Term Newborns

A.S. Panchenko, M.S. Panova

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 39A Gorky Str., Chita, Russian Federation 672000

ABSTRACT

Study Objective: to assess biochemical markers of brain damage in full-term newborns who suffered from antenatal hypoxia and/or asphyxia at birth.

Study Design: retrospective cohort clinical study.

Materials and Methods. The study enrolled 142 full-term newborns divided into two groups: group 1 (study group) (n = 90) — children who suffered from antenatal hypoxia and/or asphyxia at birth; group 2 (controls) (n = 52) — children with Apgar score 8 and higher at birth who did not suffer from antenatal hypoxia. Neonatal records (gestation course and delivery, early neonatal period) were analysed retrospectively; the concentration of interleukins (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8) and neuro-specific enolase (NSE) in umbilical blood plasma was evaluated.

Study Results. The analysis of interleukins and NSE concentration identified statistically significant difference between groups. Markers in hypoxia episodes were significant raise in NSE levels — 9.63 (6.71; 14.94) and pro- and anti-inflammatory cytokines: IL-1β — 8.5 (0.09; 36.39), IL-6 — 14.11 (6.71; 141.0), IL-8 — 50.4 (10.8; 182.7), IL-4 — 0.90 (0.00; 3.84).

Conclusion. Central nervous system damages should be diagnosed using lab methods with evaluation of markers indicative of pathological process. Children with past antenatal hypoxia/ asphyxia demonstrate increased IL-1β, IL-6, IL-8, IL-4 and NSE levels; some children from the study group did not have any neurological symptoms and corresponding diagnosis.

Keywords: newborns, neurological symptoms, asphyxia, antenatal hypoxia, interleukins, neuro-specific enolase.

Панченко Александра Сергеевна (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой прпедевтики детских болезней ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. eLIBRARY.RU SPIN: 9552-2350. E-mail: sashawomen@mail.ru
Панова Мария Сергеевна — ассистент кафедры прпедевтики детских болезней ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. eLIBRARY.RU SPIN: 3461-5321. E-mail: merik2002@mail.ru

Contribution: Panchenko, A.S. — thematic publications reviewing; study design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Panova, M.S. — patients selection and evaluation; thematic publications reviewing; study design; review of critically important material; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation; approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Panchenko A.S., Panova M.S. Biochemical Markers of Hypoxic Brain Damage in Full-Term Newborns. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 12–16. (in Russian) DOI: 0.31550/1727-2378-2020-19-3-12-16

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия плода и асфиксия новорожденного встречается в 4–6% случаев от общего числа родов. Причинами возникновения данной патологии являются отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у женщин, патологическое течение беременности, осложнения во время родов [1–3].

Патологическое течение беременности, родов и рождение ребенка с асфиксией могут привести к гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), а она ассоциируется не только с летальностью, но и с развитием таких заболеваний, как детский церебральный паралич, эпилепсия, минимальная мозговая дисфункция [3, 4]. Истинную частоту перинатальных поражений мозга нельзя считать установленной, что обусловлено нечеткостью критериев, позволяющих отличать неврологическую патологию у новорожденных от нормы, переходные состояния от нормы к патологии (девиантные состояния) [3]. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (2000), разработанная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины [5], включает гипоксические повреждения головного мозга.

В настоящее время изучено множество патогенетических механизмов развития гипоксических повреждений головного мозга, которые в конечном счете приводят к отеку и гибели нейронов головного мозга [8, 17]. Значимая роль в патогенезе гипоксии отводится про- и противовоспалительным интерлейкинам, высвобождаемым в ЦНС микроглией. Активированные микроглиальные клетки и астроциты продуцируют различные иммуноактивные молекулы, такие как цитокины (интерлейкины), факторы роста и хемоаттрактанты.

Цитокины могут оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие [9, 15]. Они представляют собой систему полипептидных молекул, регулирующих многие жизненно важные процессы в организме, обеспечивающих защитные реакции против патогенов и восстановление гомеостаза [18].

Согласно ряду исследований, значительное увеличение содержания интерлейкинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, а также их дисбаланс с противовоспалительными цитокинами (например, ИЛ-4, ИЛ-10) коррелируют с тяжестью ишемического повреждения головного мозга [6–9]. Изучение их влияния на патогенез гипоксии как одного из механизмов повреждения головного мозга поможет усовершенствовать подходы к диагностике и прогнозированию возникновения заболевания у доношенных новорожденных.

Кроме цитокинов, рассматривают ряд других биохимических маркеров перинатального поражения ЦНС, исследование которых является перспективным. Один из них — нейронспецифическая енолаза (НСЕ). По сути, это основной нейронспецифический белок, изоформа фермента енолазы, которая находится в цитоплазме и дендритах нейронов. Она обнаруживается на относительно поздних стадиях нейрональной дифференцировки, с началом синаптогенеза, т. е. после 22-й недели беременности, и выполняет ферментативную функцию, участвуя в процессах гликолиза.

Согласно литературным данным, уровень НСЕ повышается при ишемии и травме мозга, эпилепсии, внутримозговых кровоизлияниях, судорогах в анамнезе. У многих неврологических больных уровень НСЕ нарастает даже после проведенной терапии, что говорит о разрушении нейронов [10].

Цель исследования: оценить биохимические маркеры повреждения головного мозга у доношенных новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию и/или асфиксию при рождении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное клиническое исследование включены 142 доношенных новорожденных ребенка, которые наблюдались в Забайкальском краевом перинатальном центре и Перинатальном центре Краевой клинической больницы г. Читы в период с 2017 по 2018 г.

В ходе исследования дети были разделены на две группы: 1-я (основная) группа (n = 90) — дети, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию и/или асфиксию при рождении, 2-я (группа контроля) (n = 52) — дети, родившиеся с оценкой 8 баллов и более по шкале Апгар и не испытывавшие внутриутробную гипоксию.

Критериями включения в клиническое исследование являлись:

- доношенность;
- патогномичные признаки хронической гипоксии плода и асфиксии при рождении;
- информированное добровольное согласие родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- недоношенность;
- наличие генерализованных инфекций;
- наличие хромосомных и генетических заболеваний;
- отказ родителей от участия в исследовании.

Хроническая внутриутробная гипоксия плода зафиксирована во время беременности, < 8 баллов по данным кардиотокографии (КТГ) (тахикардия плода, наличие децелераций, монотонный низковариабельный ритм, единичные акцелерации или их отсутствие), биофизического профиля плода (суммарная оценка < 8 баллов), ультразвуковой доплерографии (нарушение маточно-плацентарного кровотока 1В 2 ст.).

Диагноз асфиксии установлен, согласно методическому письму «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» [12].

Дети 1-й группы были рождены на сроке гестации 39,37 ± 0,91 недели, имели среднюю массу тела 3188,1 ± 362,94 г, длину тела 51,20 ± 1,99 см. Дети 2-й группы родились на сроке 39,43 ± 0,81 недели гестации с массой тела 3371,9 ± 328,95 г, длиной тела 51,96 ± 1,22 см.

Диагноз ГИЭ ставили на основании комплекса анамнестических данных (особенностей течения беременности и родов, внутриутробного состояния плода, пособия в родах, медикаментозной терапии матери во время беременности и в родах, оценки состояния младенца по шкале Апгар при рождении) и анализа динамики клинических симптомов

у ребенка [5]. Клиническая диагностика ГИЭ основана на использовании клинических классификаций и стандартных неврологических шкал, которые позволяют разграничить нормальный и девиантный неврологический статус.

В рамках девиантного неврологического статуса необходимо дифференцировать адаптационные, транзиторные отклонения у младенца (транзиторную неврологическую дисфункцию новорожденного, к примеру) и клинические проявления ГИЭ [13].

Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации в соответствии с текущей версией Хельсинкской декларации по медицинским исследованиям [14].

Уровни интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) и НСЕ в пуповинной крови определяли методом ИФА («сэндвич»-методом) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» на аппарате Expert 96. Показатели ИЛ выражались в пг/мл, НСЕ — в нг/мл.

Статистическую обработку выполняли с помощью прикладных программ Excel и Statistica 10. Описательная статистика представлена в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение; Me — медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей, качественные признаки описаны в виде относительной частоты наблюдений (%). Использовались методы непараметрической статистики — критерии Манна — Уитни (U) и χ^2 с поправкой Йетса. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе возраст матерей составил $28,71 \pm 5,06$ года, в группе контроля — $28,70 \pm 5,04$ года. У 8 (8,9%) женщин основной группы беременность осложнилась развитием преэклампсии, в группе сравнения такого не встречалось. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 15 (16,7%) женщин основной группы и у 4 (7,7%) в группе контроля ($p > 0,05$).

Обвитие пуповиной произошло у 26 (28,8%) новорожденных основной группы и у 11 (21,1%) из группы контроля ($p > 0,05$). Только в основной группе отмечались острый дистресс плода ($n = 11$ (12,2%), $p < 0,05$) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($n = 4$; 4,4%).

Во время родов у 9 (10%) женщин 1-й группы отмечалась родовая слабость, во 2-й группе был лишь один такой случай. Зеленые околоплодные воды диагностировали у 14 (15,5%) рожениц основной группы, в группе контроля данная патология не зафиксирована ($p < 0,05$). Более серьезным осложнением беременности в основной группе стала хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), которая встречалась у 69 (76,6%) матерей, в группе контроля женщин с таким диагнозом не было ($p < 0,05$).

Развившаяся ХФПН (субкомпенсированная форма) в 1-й группе способствовала развитию хронической внутриутробной гипоксии плода в 61 (67,8%) случае. При ХФПН снижается транспорт кислорода и питательных веществ к плоду, что приводит к задержке его роста. В результате в основной группе диагнозы «малый» и «маловесный к сроку гестации» выставлены 11 младенцам (12,2%), в группе контроля — одному ребенку (1,9%) ($p > 0,05$). Этот ребенок родился маловесным (вес при рождении — 2446 г, рост — 49 см) скорее всего в силу конституциональных причин, поскольку другие причины задержки развития плода были исключены.

На момент родов у беременных женщин основной группы выявлено нарушение маточно-плацентарного кровооб-

ращения (по данным КТГ, биофизического профиля плода, УЗИ с доплерографией), которое стало поводом для оперативных родов у 44 (48,9%) матерей, что значимо чаще, чем в группе контроля ($n = 8$ (15,3%), $p < 0,05$). В группе контроля причинами кесарева сечения оказались крупный размер плода и узкий таз роженицы.

В 1-й группе 46 (51,1%) детей родились с асфиксией, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $6,8 \pm 1,85$ балла, на 5-й минуте — $7,9 \pm 1,37$ балла. В группе контроля оценка по шкале Апгар — $8,8 \pm 0,74$ балла и $9,2 \pm 0,66$ балла соответственно.

Клиническая картина раннего неонатального периода в основной группе характеризовалась изменением мышечного тонуса (гипотонией/дистонией), гипорефлексией и снижением двигательной активности у 48 (53,3%) младенцев, в группе контроля — у 19 (36,5%) ($p < 0,05$). У 8 (8,9%) детей основной группы был патологический гипертонус в конечностях, в группе контроля такие дети отсутствовали. Синдром сниженной нервно-рефлекторной деятельности наблюдался у 14 (15,5%) новорожденных 1-й группы, во 2-й группе таких детей не было ($p < 0,05$).

Только в группе детей, испытавших гипоксию и/или асфиксию, отмечалась неврологическая симптоматика: судорожный синдром — у 3 (3,3%) новорожденных, синдром гипервозбудимости — у 13 (14,4%), очаговая симптоматика (асимметрия лица, отсутствие реакции зрачков на свет, глазная симптоматика) — у 3 (3,3%).

Анализ неврологического статуса младенцев группы контроля показал, что отклонения (изменение мышечного тонуса, снижение двигательной активности) носили транзиторный характер. К концу раннего неонатального периода младенцы имели физиологический неврологический статус.

По данным нейросонографии, у 22 (24,4%) детей с гипоксическими событиями встречался умеренный общий отек головного мозга ($p < 0,05$), у 12 (13,33%) — внутрижелудочковые кровоизлияния I степени. У младенцев группы контроля изменения при нейросонографии не отмечены.

В результате анализа особенностей течения беременности и родов, оценки по шкале Апгар, неврологической симптоматики и данных дополнительных методов исследования диагноз ГИЭ II степени поставлен 10 (11,1%) детям основной группы, ГИЭ I степени — 68 (75, 6%) новорожденным (при сравнении с группой контроля $p < 0,05$). Хотелось отметить, что 12 (13,3%) детей основной группы после рождения и все дети группы контроля не имели клинического неврологического диагноза.

В основной группе у новорожденных была сопутствующая патология. Так, у 13 (14,4%) младенцев наблюдались заболевания органов дыхания — транзиторное тахипноэ и синдром аспирации мекония, чего не было в группе контроля ($p < 0,05$).

По данным ЭхоКГ, у 7 (7,8%) детей основной группы присутствовали изменения в сердечно-сосудистой системе: дилатация правого или левого отдела сердца, трикуспидальная регургитация, гипертрофия миокарда, ускорение кровотока в аорте. Данные изменения отмечались и в группе контроля у 5 (9,6%) детей ($p > 0,05$). Показаниями для проведения ЭхоКГ во 2-й группе явились изменения, по данным УЗИ, во время беременности либо шум у новорожденного ребенка над областью сердца при аускультации. Изменения на ЭхоКГ в обеих группах имели характер транзиторного нарушения гемодинамики и купировались к концу раннего неонатального периода.

Концентрации интерлейкинов (ИЛ) в пуповинной крови у новорожденных основной и контрольной групп, Ме (25; 75) Interleukin (IL) concentration in umbilical blood plasma in newborns from the study group and control group, IU (25; 75)

Интерлейкины, пг/мл / Interleukins, pg/mL	Основная группа / Study group	Группа контроля / Controls	P (критерий Манна — Уитни / Mann-Whitney test)
ИЛ-1β / IL-1β	8,5 (0,09; 36,39)	2,03 (0,00; 7,74)	0,003
ИЛ-6 / IL-6	14,11 (6,71; 141,0)	8,04 (3,82; 18,34)	0,001
ИЛ-8 / IL-8	50,4 (10,8; 182,7)	14,32 (7,71; 32,14)	0,014
ИЛ-4 / IL-4	0,90 (0,00; 3,84)	0,00 (0,00; 0,53)	0,0007

Физиологическая гипербилирубинемия наблюдалась как в основной группе — у 18 (20%) новорожденных, так и в группе сравнения — 6 (11,5%) случаев ($p > 0,05$).

В обеих группах проведено иммунологическое исследование, определялись концентрации ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и НСЕ в пуповинной крови, при этом выявлены статистически значимые различия между показателями в группах сравнения (табл.).

Так, у новорожденных основной группы концентрация ИЛ-1β была существенно выше, чем у участников группы контроля. Известно, что ИЛ-1β синтезируется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, НК-клетками, эпителиальными, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов [6, 7, 9, 18]. Повышение уровня ИЛ-1β в пуповинной крови у детей с гипоксическими событиями способствует нейроразрушению и выработке оксида азота, являющегося одним из основных регуляторов тонуса мозговых сосудов [6, 7, 9].

ИЛ-1β стимулирует выработку ИЛ-8, повышение содержания которого, по результатам исследования Г.Н. Чистяковой и соавт., является прогностически значимым событием при возникновении перинатального поражения ЦНС [19]. В данном исследовании отмечено, что уровень ИЛ-8 также оказался статистически значимо выше у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию и/или асфиксию при рождении, и составил в среднем 50,4 пг/мл против 14,32 пг/мл ($p < 0,05$) в группе контроля.

Подобная тенденция наблюдалась и при изучении уровня ИЛ-6, который в нашем исследовании был значимо выше у детей 1-й группы по сравнению с таковым во 2-й группе. Известно, что ИЛ-6 продуцируют многие клетки: Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, микроглия и астроциты. Согласно литературным данным, чем выше концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 у новорожденных детей после перенесенной асфиксии, тем тяжелее степень гипоксическо-ишемического поражения головного мозга и выше вероятность повторных судорог [7, 9, 18, 20].

При оценке уровня такого противовоспалительного цитокина, как ИЛ-4, отмечено, что в 1-й группе этот показатель был значимо выше, чем во 2-й группе.

В дальнейшем у всех детей определено содержание НСЕ в пуповинной крови: у перенесших внутриутробную гипоксию и/или асфиксию при рождении оно равно 9,63 (6,71; 14,94) нг/мл, в группе контроля — 7,23 (5,28; 10,84) нг/мл ($p = 0,01$).

Данные литературы демонстрируют, что высокие показатели НСЕ наблюдались у больных с тяжелой степенью церебральной ишемии (особенно с 1-го по 5-й день жизни), и гораздо ниже они были у детей с легкой степенью указанной патологии. Повышение уровня НСЕ в сыворотке крови новорожденных может служить дополнительным критерием ранней диагностики и степени тяжести гипоксического поражения головного мозга [11].

Исследование Е. Мазариго и соавт. (2019) показало, что чем выше показатели НСЕ у детей при рождении, тем в боль-

шей степени выражено отставание формирования тонических, рефлекторных реакций, циклической организации сна и психомоторного развития в возрасте 2 лет. По мнению авторов, это указывает на высокую прогностическую значимость данного биохимического маркера [21]. НСЕ является наиболее ярким и специфичным маркером повреждения нервной ткани, и определение ее содержания в крови целесообразно для установления повреждения головного мозга [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире диагностика поражений ЦНС должна основываться не только на выявлении определенных неврологических симптомов при объективном обследовании ребенка и на данных различных методов нейровизуализации, но и на использовании лабораторных методов с оценкой маркеров, указывающих на патологический процесс.

Как показало наше исследование, у детей с перенесенной внутриутробной гипоксией/асфиксией отмечаются повышенные уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и нейронспецифической енолазы (НСЕ), при этом некоторые дети основной группы не имели неврологической симптоматики и соответствующего диагноза.

Таким образом, повышенные концентрации цитокинов и нейроспецифических белков (НСЕ) в пуповинной крови детей с гипоксическими событиями могут быть маркерами поражения головного мозга. Ранняя лабораторная диагностика позволит профилактировать неврологические исходы путем своевременно предпринятых терапевтических мер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Еремичина О.В., Долгушина Н.В., Баев О.Р. Клинико-экономическая эффективность прямой электрокардиографии с st-анализом в оценке состояния плода. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 49–55. [Eremichina O.V., Dolgushina N.V., Baev O.R. Clinical and economic efficiency of direct electrocardiography with st-analysis in assessing the condition of the fetus. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 4: 49–55. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.4.49-55
2. Кузнецов П.А., Козлов П.В. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного. *Лечебное дело*. 2017; 4: 9–15. [Kuznetsov P.A.,

- Kozlov P.V. *Fetal hypoxia and asphyxia of the newborn. Therapy*. 2017; 4: 9–15. (in Russian)]
3. Шабалов Н.П. *Неонатология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 704 с. [Shabalov N.P. *Neonatology*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 704 p. (in Russian)]
4. Placha K., Luptakova D., Baciak L., Ujhazy E., Juranek I. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. *Neuro Endocrinol. Lett*. 2016; 37(2): 79–96.
5. *Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации*. М.: ВУНМЦ;

2000. 40 с. [Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Methodological recommendations. M.: ARESMC; 2000. 40 p. (in Russian)]
6. Murray K.N., Parry-Jones A.R., Allan S.M. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 18. DOI: 10.3389/fncel.2015.00018
 7. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., MerinSigala M.E., Barrera de León J.C., Lemus-Varela M.L., Torres-Mendoza B.M. et al. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr. Neonatol.* 2017; 58(1): 70–6. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001
 8. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Mathur A., McKinstry R.C. et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2018; 194: 67–75.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060
 9. Doll D.N., Barr T.L., Simpkins J.W. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging Dis.* 2014; 5(5): 294–306. DOI: 10.14336/AD.2014.0500294
 10. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В. и др. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. *СТМ.* 2015; 7(2): 25–32. [Vedunova M.V., Terentyeva K.A., Shchelchkova N.A., Kosareva M.A., Mishchenko T.A., Khaletskaya O.V. et al. The diagnostic value of determining the concentration of neurotrophic factors and neuron-specific enolase in the blood of newborns with central nervous system disorders. *STM.* 2015; 7(2): 25–32. (in Russian)]. DOI: 10.17691/stm2015.7.2.03
 11. Моргун А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Окунева О.С., Антонова С.К. и др. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013; 3: 3–11. [Morgun A.V., Ovcharenko N.V., Taranushenko T.E., Ustinova S.I., Okuneva O.S., Antonova S.K. Markers of apoptosis and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of the central nervous system in newborns. *Siberian Medical Review.* 2013; 3: 3–11. (in Russian)]
 12. Байбарина Е.Н., ред. Методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале»: утверждено и введено в действие Приказом заместителя министра здравоохранения РФ от 04.03.2020 г. N 15-4/И/2-2570. М.; 2020. 64 с. [Baybarina E.N., ed. Methodical letter "Resuscitation and stabilization of newborns in the delivery room": approved and put into effect by Order of the Deputy Minister of health of the Russian Federation from 04.03.2020 N 15-4/I/2-2570. M.; 2020. 64 p. (in Russian)]
 13. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МедПресс-Информ; 2013. 288 с. [Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. M.: MedPress-Inform; 2013. 288 p. (in Russian)]
 14. Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Health Organization. 2018. URL: www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/ (дата обращения — 20.04.2020).
 15. Riljak V., Kraf J., Daryanani A., Jiruškaj P., Otáhal J. Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy — biomarkers, animal models and treatment perspectives. *Physiol. Res.* 2016; 65(suppl.5): S533–45. DOI: 10.33549/physiolres.933541
 16. Иутинский Э.М., Дворянский С.А., Дрожжина М.Б. Течение беременности и родов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью. *Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация».* 2014; 18(189): 54–7. [Iutinskij E.M., Dvoryanskij S.A., Drozhhdina M.B. The course of pregnancy and childbirth in women with fetoplacental insufficiency. *Scientific statements. Series "Medicine. Pharmacy".* 2014; 18(189): 54–7. (in Russian)]
 17. Перлман Д.М. Неврология. Проблемы и противоречия в неонатологии. М.: Логосфера; 2015. 392 с. [Perlman D.M. *Neurology: neonatology questions and controversies.* M.: Logosfera; 2015. 392 p. (in Russian)]
 18. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018. 512 с. [Simbircev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases.* SPb.: Foliant; 2018. 512 p. (in Russian)]
 19. Чистякова Г.Н., Ремизова Л.Л., Газиева Л.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 59(2): 66–70. [Chistyakova G.N., Remizova L.L., Gazieva L.A., Bychkova S.V., Zanina E.V., Charipova B.T. Pro- and anti-inflammatory mediators in neonates with perinatal pathology. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2014; 59(2): 66–70. (in Russian)]
 20. Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015. 60(4): 50–6. [Yakovnova G.V., Remizova I.I., Chistyakova G.N., Ustieiantseva L.S. Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2015; 60(4): 50–6. (in Russian)]
 21. Mazarico E., Llurba E., Cabero L., Sánchez O., Valls A., Martín-Ancel A. et al. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(19): 3197–203. DOI: 10.1080/14767058.2018.1460347

Поступила / Received: 29.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.02.2020

Социальные аспекты нарушений мочеиспускания неорганического генеза у детей

А.Б. Моисеев, Е.Е. Вартапетова, А.А. Миронов, С.Г. Семин

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить и оценить зависимость характера нарушений мочеиспускания (МИ) неорганического генеза у детей от пола и состава семьи.

Дизайн: одномоментное исследование.

Материалы и методы. В период 2003–2017 гг. обследованы 800 детей (331 мальчик и 469 девочек) от 7 до 18 лет (средний возраст — $10,3 \pm 2,9$ года) с недержанием мочи (как единственной или одной из жалоб при поступлении в стационар) и неорганическим (функциональным) генезом имевшихся нарушений МИ, подтвержденным с помощью комплексного нефро-урологического обследования. Оно включало сбор анамнеза (в том числе семейного и социального), физикальное исследование, оценку физического развития детей, клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи (общий, биохимический, по Нечипоренко, пробу по Зимницкому, посев на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам), контроль ритмов спонтанных МИ и дефекаций, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и органов брюшной полости, урофлоуметрию, а по показаниям — рентгеноурологические и эндоскопические исследования; осмотр невролога, уролога (мальчиков), гинеколога (девочек).

Результаты. Установлено, что у обследованных детей чаще всего встречался немоносимптомный энурез (Не-МЭ) (60,8%), почти у трети пациентов отмечался моносимптомный энурез (МЭ) (28,4%), а у каждого десятого ребенка (10,7%) — изолированное дневное недержание мочи (ДНМ) (в обоих случаях $p < 0,001$). Подобная картина наблюдалась у мальчиков и девочек из полных и неполных семей, однако у детей, живущих с опекунами, наоборот, МЭ имел место чаще, чем Не-МЭ. У детей с недержанием мочи во время сна ($n = 714$) первичный энурез возникал чаще вторичного: 96,9% против 3,1% ($p < 0,001$). Первичный энурез наиболее часто выявлялся у детей из полных семей (как у мальчиков, так и у девочек), реже он наблюдался у пациентов из семей с опекунами и неполных семей с матерью. Вторичный энурез диагностировался у детей из полных семей (у мальчиков и у девочек), а также из неполных, где ребенка воспитывала только мать (у девочек). Однако в тех семьях, где воспитанием дочери занимался отец, эпизодов ни первичного, ни вторичного энуреза не было (все расстройства МИ представлены ДНМ). У пациентов из полных семей вне зависимости от пола наиболее часто наблюдался энурез с частотой от 1 раза за ночь до нескольких раз в неделю, как у мальчиков (66,1%), так и у девочек (63,9%) ($p = 0,589$). Среди детей, которых воспитывала только мать, у мальчиков значимо чаще отмечались эпизоды еженощного энуреза (53,6%), а у девочек — эпизоды недержания мочи во сне от 1 раза за ночь и более (в каждом случае 23,7%) до нескольких эпизодов в неделю (35,6%). В полных и неполных семьях частые эпизоды энуреза (1 и более раз за ночь) в совокупности имели место практически у каждого второго ребенка.

Заключение. Выявлен ряд особенностей в проявлении, степени выраженности и характере течения различных вариантов нарушения МИ неорганического генеза у детей в зависимости от состава семьи, что необходимо учитывать при сборе анамнеза у этих пациентов и при составлении индивидуального плана их обследования, лечения и реабилитации.

Ключевые слова: нарушения мочеиспускания, энурез, дневное недержание мочи, состав семьи.

Вклад авторов: Моисеев А.Б. — отбор и обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ, интерпретация и статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Миронов А.А. — отбор и обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ, интерпретация и статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Вартапетова Е.Е. — сбор клинического материала, обработка, анализ, интерпретация и статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Семин С.Г. — проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Моисеев А.Б., Вартапетова Е.Е., Миронов А.А., Семин С.Г. Социальные аспекты нарушений мочеиспускания неорганического генеза у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 17–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-17-23

Social Aspects of Nonorganic Problems with Urination in Children

A.B. Moiseev, E.E. Vartapetova, A.A. Mironov, S.G. Semin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 410012

ABSTRACT

Study Objective: To identify and evaluate dependence of nonorganic problems with urination in children on the sex and family composition.

Study Design: cross-sectional study.

Моисеев Анатолий Борисович (автор для переписки) — д. м. н., заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9001-7258. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1704-2456>. E-mail: mos-109@yandex.ru (Окончание на с. 18.)



Materials and Methods. In 2003–2017, 800 children (331 boys and 469 girls) aged 7 to 18 (mean age: 10.3 ± 2.9 years) were examined; they had urinary incontinence (both as the sole and one of a number of complaints upon admission for in-patient care) and nonorganic (functional) problems with urination confirmed with results of a comprehensive nephro-urologic examination. The examination included history (both family and social history), physical examination, assessment of child's physical development, complete blood count and biochemical blood assay, urinalysis (clinical, biochemical analyses, Nechiporenko's test, Zimnitsky's test, culture with antibiotic sensitivity test), monitoring of spontaneous urination and defecation rhythms, ultrasound examination of kidneys, urinary bladder and abdominal cavity organs, urofluometry; and if indicated, X-ray urologic and endoscopic tests, examination by neurologist, urologist (for boys, or gynaecologist (for girls) were performed.

Study Results. It was found out that examined children predominantly had non-monosymptomatic enuresis (non-ME) (60.8%); nearly one third of all patients had monosymptomatic enuresis (ME) (28.4%), and one child out of ten (10.7%) had isolated daytime urinary incontinence (DUI) (in both cases $p < 0.001$). Similar pattern was observed in boys and girls from two-parent and single-parent families; however, children living with carers had ME more frequently than non-ME. Children with urinary incontinence during sleep ($n = 714$) had primary enuresis more frequently than secondary enuresis: 96.9% vs. 3.1% ($p < 0.001$). Primary enuresis is recorded most frequently in children from two-parent families (both in boys and girls); rarer it is found in patients leaving in carer families or in children living with mothers. Secondary enuresis was diagnosed in children from two-parent families (both in boys and girls), and in single-parent families where the child is brought up by mother (in girls). However, in families where girls were brought up by fathers neither primary, or secondary enuresis was recorded (all problems with urination were DUI). In patients from two-parent families, irrespective of their sex, enuresis frequency was one to several episodes during night, both in boys (66.1%) and in girls (63.9%) ($p = 0.589$). As far as children brought up by their mothers are concerned, boys had enuresis every night much more frequently (53.6%); girls had night urinary incontinence one or several times during night (in each case 23.7%) up to several episodes during week (35.6%). In two-parent and single-parent families, frequent enuresis (one to several episodes during night) was seen nearly in every second child.

Conclusion. A number of features in manifestation, intensity and clinical course of various nonorganic urination disorders, irrespective of family composition, have been identified; they should be addressed when taking history of such patients and when preparing an individual examination, therapy and rehabilitation plan.

Keywords: problems with urination, enuresis, daytime urinary incontinence, family composition.

Contribution: Moiseev, A.B. — patient selection and examination; thematic publications reviewing; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; manuscript preparation; review of critically important material; Mironov, A.A. — patient selection and examination; thematic publications reviewing; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; manuscript preparation; Vartapetova, E.E. — collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; manuscript preparation; review of critically important material; Semin, S.G. — review of critically important material.

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

For citation: Moiseev A.B., Vartapetova E.E., Mironov A.A., Semin S.G. Social Aspects of Nonorganic Problems with Urination in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 17–23. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-17-23

ВВЕДЕНИЕ

Первое место среди заболеваний органов мочевыделительной системы, связанных с расстройствами уродинамики нижних отделов мочевых путей, отводится нарушениям мочеиспускания (МИ), диагностируемым у 10% детей и более чем у 50% пациентов нефро-урологического профиля. На сегодняшний день частота встречаемости различных нарушений МИ составляет 3–3,5% среди подростков и до 20% среди детей от 7 до 14 лет [1–3].

Наблюдения отечественных и зарубежных исследователей показывают, что в структуре нарушений МИ в 90% случаев преобладают расстройства функционального характера, являющиеся следствием современных психосоциальных воздействий на ребенка [4, 5]. К нарушениям МИ приводит дискоординация деятельности детрузора, шейки и/или наружного сфинктера мочевого пузыря, а также несоответствия функциональной емкости мочевого пузыря количеству мочи, образующейся во сне [6, 7].

Одно из частых проявлений нарушений МИ — недержание мочи. Недержание мочи во время сна (энурез) и/или бодрствования отрицательно сказывается на психологическом статусе ребенка, резко снижает качество жизни, ведет к социальной дезадаптации, конфликтам в семье. Однако если

энурез, возникающий ночью, чаще скрыт от посторонних глаз (за исключением случаев пребывания детей в круглосуточных организованных коллективах, гостях и т. д.), то непроизвольное МИ днем часто случается в общественных местах. При этом публичное непроизвольное МИ наносит ребенку более серьезную психологическую травму, нежели энурез [4, 8, 9].

Трудности выявления нарушений МИ неорганического генеза приводят к несвоевременной или неполной их диагностике, к низкой эффективности или отсутствию лечения, что сопровождается депривацией и социальной дезадаптацией детей и, как следствие, снижением качества их жизни [3, 8, 10, 11].

Вследствие вышеизложенного не возникает сомнений в том, что нарушения МИ являются социально значимым заболеванием. В связи с этим нам представляется важным оценить зависимость характера нарушений МИ неорганического генеза от социальных аспектов, в частности от состава семьи, что и стало **целью** нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 800 детей в возрасте от 7 до 18 лет (331 мальчик и 469 девочек), проходивших стационарное обследование и лечение в связи с нарушениями МИ

Вартапетова Екатерина Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1161-3156. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9999-7634>. E-mail: katiava@mail.ru

Миронов Андрей Анатольевич — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2350-0545>. E-mail: 7190382@mail.ru

Сёмин Сергей Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5063-6336>. E-mail: s_semin@rambler.ru
(Окончание. Начало см. на с. 17.)

в нефрологическом отделении Измайловской ДГКБ (впоследствии — филиал № 2 ГБУЗ «Морозовская ДГКБ Департамента здравоохранения города Москвы») в 2003–2017 гг. Критерий включения детей в исследование — наличие недержания мочи как единственной или одной из жалоб при госпитализации в стационар. Неорганический (функциональный) генез имевшихся нарушений МИ у пациентов был подтвержден с помощью комплексного нефро-урологического обследования.

Средний возраст пациентов, находившихся под нашим наблюдением, составил $10,3 \pm 2,9$ года. Детей включали в исследование после получения добровольного письменного информированного согласия их родителей или законных представителей.

Обследование больных включало сбор анамнеза (в том числе семейного и социального), физикальное исследование, оценку физического развития детей, клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи (общий, биохимический, по Нечипоренко, пробу по Зимницкому, посев на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам), контроль ритмов спонтанных МИ и дефекаций. Пациентам выполнялись УЗИ почек, мочевого пузыря и органов брюшной полости, урофлоуметрия, а по показаниям — рентгеноурологические и эндоскопические исследования. Всех детей с жалобами на недержание мочи и нарушения МИ осматривали специалисты: невролог, уролог (мальчиков), гинеколог (девочек).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все участники были разделены в зависимости от состава семьи: из полной семьи, где есть отец и мать ($n = 645$), из неполной, где детей воспитывала только мать ($n = 124$) или только отец ($n = 11$), и из семьи с опекунами ($n = 20$). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в *таблице 1*.

Расстройства МИ неорганического генеза значимо чаще диагностировались у детей в возрасте 7–10 лет ($p < 0,001$ для отличия от двух других возрастных групп). Среди обследованных детей преобладали девочки: 58,6% против 41,4% ($p < 0,001$). При этом соотношения мальчиков и девочек в каждой возрастной группе были одинаковыми и составляли в среднем 40% : 60% ($p < 0,008$).

Как установлено в нашем исследовании, причины нарушений МИ у детей были самыми разнообразными, но наиболее значимыми факторами оказались наследственный, социальный, нервно-психический. Среди них особый интерес представляет анализ факторов, характеризующих социальные условия жизни и развития наблюдаемых детей. Наиболее существенное значение имеет тип семьи, в которой воспитывался ребенок, так как он определяет особенности гигиенических и психологических воздействий на формирование нарушений МИ.

Таблица 1 / Table 1

Распределение наблюдаемых детей по возрасту и полу, n (%) Age and sex distribution of patients, n (%)

Возраст, годы / Age, years	Мальчики / Boys	Девочки / Girls	Всего / Total
8,2 (7–10)	182 (22,8)	262 (32,7)	444 (55,5)
12,6 (11–14)	105 (13,1)	143 (17,9)	248 (31,0)
15,6 (15–18)	44 (5,5)	64 (8,0)	108 (13,5)
Всего / Total	331 (41,4)	469 (58,6)	800 (100,0)

Состав семьи участников в зависимости от пола представлен в *таблице 2*.

У большинства детей (80,6%) была полная семья с родными родителями ($p < 0,001$ для отличия от других типов семьи). В полной семье чаще воспитывались девочки, чем мальчики (60,5% против 39,5%; ($p < 0,001$), а в неполных семьях соотношение мальчиков (50,4%) и девочек (49,6%) не имело статистически значимых различий ($p = 0,896$).

Основной жалобой при поступлении в стационар у обследованных детей было недержание мочи. В результате комплексного клиничко-инструментального нефро-урологического обследования выявлены различные варианты нарушений МИ: моносимптомный энурез (МЭ), немоносимптомный энурез (Не-МЭ), дневное недержание мочи (ДНМ). В соответствии с рекомендациями Международного общества по удержанию мочи у детей (International Children's Continence Society, 2011), о главенствующей роли недержания мочи во время сна при выполнении дифференциально-диагностического поиска и в структуре диагноза, МЭ регистрировался только у пациентов с изолированным недержанием мочи во сне. Комбинация недержания мочи во время сна и бодрствования, т. е. так называемые ночные и дневные расстройства МИ, свидетельствовали о наличии у обследованных детей Не-МЭ.

При нарушении МИ только во время бодрствования в виде недержания мочи, сопровождавшегося ургентностью позыва или без него, диагностировалось ДНМ. При недержании мочи от поднятия тяжестей и при смехе (giggle incontinence) регистрировалось стрессовое недержание мочи. Полученные данные представлены в *таблице 3*.

Самым распространенным видом недержания мочи у участников исследования был Не-МЭ ($n = 487$; 60,9%), он встречался значимо чаще, чем МЭ и ДНМ ($p < 0,001$ для обоих случаев). В структуре Не-МЭ комбинация МЭ с ДНМ (55%) выявлялась более часто, чем сочетание МЭ, ДНМ и стрессового недержания мочи (33,4%), ДНМ и стрессового недержания мочи (9,7%), МЭ и стрессового недержания мочи (1,8%) (в каждом случае $p < 0,001$).

Таким образом, у обследованных детей был наиболее распространен Не-МЭ, МЭ отмечался почти у трети пациентов, а изолированное ДНМ — у каждого десятого ребенка. Среди детей с Не-МЭ более чем у 50% диагностировано сочетание МЭ и ДНМ, а тройная комбинация симптомов — МЭ, ДНМ и стрессового недержания мочи — у каждого третьего

Таблица 2 / Table 2

Состав семьи наблюдаемых детей в зависимости от пола, n (%) Family composition of patients depending on their sex, n (%)

Типы семьи / Family type	Мальчики / Boys (n = 331)	Девочки / Girls (n = 469)	Все дети / All children (n = 800)
Опекуны / Carers	8 (1,0)	12 (1,5)	20 (2,5)
Полная семья / Two-parent family	255 (31,8)	390 (48,8)	645 (80,6)
Только мать / Only mother	60 (7,5)	64 (8,0)	124 (15,5)
Только отец / Only father	8 (1,0)	3 (0,4)	11 (1,4)

Таблица 3 / Table 3

Распределение видов недержания мочи у детей (n = 800)
Types of urinary incontinence in children (n = 800)

Виды недержания / Types of urinary incontinence	Количество детей / Children, n (%)
Моносимптомный энурез (МЭ) / Monosymptomatic enuresis (ME)	227 (28,4)
Дневное недержание мочи (ДНМ) / Daytime urinary incontinence (DUI)	86 (10,7)
Немоносимптомный энурез / Non-monosymptomatic enuresis:	
• МЭ + ДНМ / ME + DUI	268 (33,5)
• МЭ + стрессовое недержание мочи / ME + stress urinary incontinence	9 (1,1)
• ДНМ + стрессовое недержание мочи / DUI + stress urinary incontinence	47 (5,9)
• МЭ + ДНМ + стрессовое недержание мочи / ME + DUI + stress urinary incontinence	163 (20,4)

ребенка. В то же время изолированное стрессовое недержание мочи не диагностировалось ни у кого из пациентов, хотя в целом стрессовое недержание мочи в сочетании с МЭ и ДНМ имело место в 27,4% случаев, то есть почти у каждого третьего ребенка.

Недержание мочи во время сна (энурез) может формироваться с раннего возраста, когда акт МИ у ребенка не созрел. В этом случае «светлый» («сухой») промежуток в жизни пациента отсутствует и энурез является первичным. Если же эпизоды энуреза возникают вновь после того, как акт МИ полностью созрел, то есть когда процесс МИ полностью контролируется со стороны ЦНС и в жизни ребенка был той или иной продолжительности «светлый» («сухой») промежуток времени, то в этом случае энурез является вторичным.

Зависимость частоты разных типов энуреза от состава семьи представлена в таблице 4.

Из 714 детей с недержанием мочи во время сна, подавляющее большинство (96,9%) страдали первичным энурезом, и лишь у 22 человек (3,1%) был диагностирован вторичный энурез (p < 0,001). При этом первичный энурез регистрировался у больных из всех типов семей (полных, неполных,

Таблица 4 / Table 4

Зависимость частоты видов энуреза от типа семьи (n = 714), n (%)
Enuresis frequency vs. family type (n = 714), n (%)

Типы семьи / Family type	Первичный энурез / Primary enuresis	Вторичный энурез / Secondary enuresis
Опекуны / Carers	18 (2,5)	0
Полная семья / Two-parent family	564 (79,0)	12 (1,7)
Только мать / Only mother	105 (14,7)	10 (1,4)
Только отец / Only father	5 (0,7)	0
Всего / Total	692 (96,9)	22 (3,1)

с опекунами), а вторичный — только у пациентов из полных семей и из семей, где ребенка воспитывала только мать.

Установлено, что энурез у детей из полных семей (n = 645) встречался так же часто (89,3%), как и у пациентов (88,9%) из неполных семей (n = 135) (p = 0,892). Дети, страдавшие недержанием мочи во сне, чаще воспитывались опекунами (90%) или только матерями (92,7%) (p = 0,674), в то время как у детей, которые росли только с отцом, энурез имел место в 2 раза реже (45,5%) (p = 0,011 и p < 0,001, соответственно).

Интересно и то, что среди 22 больных с вторичным энурезом 10 (45,5%) росли в неполных семьях и воспитывались матерью, в то время как среди 692 детей с первичным энурезом в неполных семьях росли только 110 человек (15,9%) (p < 0,001).

Частота встречаемости энуреза в зависимости от типа семьи отдельно у мальчиков и девочек приведена в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 / Table 5

Наличие энуреза в зависимости от типа семьи у мальчиков (n = 331), n (%)
Enuresis vs. family type in boys (n = 331), n (%)

Типы семьи / Family type	Отсутствует / NA	Первичный энурез / Primary enuresis	Вторичный энурез / Secondary enuresis
Опекуны / Carers (n = 8)	0	8 (2,4)	0
Полная семья / Two-parent family (n = 255)	28 (8,5)	221 (66,8)	6 (1,8)
Только мать / Only mother (n = 60)	4 (1,2)	56 (16,9)	0
Только отец / Only father (n = 8)	3 (0,9)	5 (1,5)	0
Всего / Total	35 (10,6)	290 (87,6)	6 (1,8)

Таблица 6 / Table 6

Наличие энуреза в зависимости от типа семьи у девочек (n = 469), n (%)
Enuresis vs. family type in girls (n = 469), n (%)

Типы семьи / Family type	Отсутствует / NA	Первичный энурез / Primary enuresis	Вторичный энурез / Secondary enuresis
Опекуны / Carers (n = 12)	2 (0,5)	10 (2,1)	0
Полная семья / Two-parent family (n = 390)	41 (8,7)	343 (73,1)	6 (1,3)
Только мать / Only mother (n = 64)	5 (1,1)	49 (10,5)	10 (2,1)
Только отец / Only father (n = 3)	3 (0,6)	0	0
Всего / Total	51 (10,9)	402 (85,7)	16 (3,4)

Энурез одинаково часто имел место у мальчиков (n = 296; 89,4%) и у девочек (n = 418; 89,1%) (p = 0,893). При этом 61 мальчик (18,4%) и 59 девочек (12,6%) с энурезом воспитывались в неполных семьях (p = 0,021).

Из 8 мальчиков, воспитывающихся в неполных семьях отцами, энурез отмечался у 5 (62,5%), но ни у одной из трех девочек, воспитывающихся только отцом, энуреза не было. В то же время среди мальчиков и девочек из неполных семей, представленных только матерью, энурез встречался с равной частотой: 93,3% и 92,2% соответственно (p = 0,814).

У всех 8 мальчиков из семей с опекунами диагностирован исключительно первичный энурез, и МЭ регистрировали чаще, чем Не-МЭ: 87,5% против 12,5% (p = 0,010). При этом в данной подгруппе эпизоды ДНМ отсутствовали.

У мальчиков из полных семей (n = 255) Не-МЭ (62,4%) был более распространен, чем МЭ (26,7%) и ДНМ (10,9%) (в каждом случае p < 0,001). Та же картина наблюдалась у мальчиков, которых воспитывала только мать (n = 60): 65% против 28,3% (p = 0,002) и 6,7% соответственно (p < 0,001). В неполных семьях, где сыновей воспитывал только отец (n = 8), статистически значимые различия между частотой Не-МЭ (37,5%), МЭ (25%) и ДНМ (37,5%) не выявлены (p = 0,598 и p = 1,0 соответственно).

У девочек, которых воспитывали опекуны (n = 12), диагностировался исключительно первичный энурез (83,3%), ДНМ имело место у 16,7% (p = 0,004). У пациенток данной подгруппы, как и у мальчиков, МЭ был более распространен, чем Не-МЭ: 75% против 8,3% (p = 0,003). У девочек из полных семей (n = 390) чаще выявлялся Не-МЭ: 62,3% против 27,2% случаев МЭ и 10,5% ДНМ (в каждом случае p < 0,001).

У девочек, которых воспитывала только мать (n = 64), наиболее часто встречался Не-МЭ: 64,1% против 28,1% МЭ и 7,8% ДНМ (в каждом случае p < 0,001). У пациенток из неполной семьи с отцом (n = 3) эпизодов энуреза не было, а все расстройства МИ были представлены ДНМ.

Нами проанализирована выраженность энуреза у детей из семей разных типов в зависимости от пола (табл. 7, 8).

В полных семьях чаще всего энурез регистрировался от 1 раза за ночь до нескольких раз в неделю как у мальчиков, так и у девочек: 150 (66,1%) и 223 (63,9%) ребенка (p = 0,589). В неполных семьях с матерью у мальчиков (n = 56) значимо чаще отмечался еженощный энурез (53,6%), а у девочек (n = 59) — эпизоды недержания мочи во сне от 1 раза за ночь и более (в каждом случае 23,7%) до нескольких эпизодов в неделю (35,6%).

В полных семьях частые эпизоды энуреза (1 и более раз за ночь) имели место у 122 (53,7%) мальчиков и у 143 (41%)

Таблица 7 / Table 7

Частота энуреза в зависимости от типа семьи у мальчиков (n = 296), n (%)
Enuresis frequency vs. family type in boys (n = 296), n (%)

Типы семьи / Family type	Каждую ночь, более 1 раза / Every night, more than once	Каждую ночь, 1 раз / Every night, once	Несколько раз в неделю / Several times a week	Несколько раз в месяц / Several times a month	1 раз в несколько месяцев / Once during several months	Всего / Total
Опекуны / Carers	0	0	8 (2,7)	0	0	8 (2,7)
Полная семья / Two-parent family	45 (15,2)	77 (26,0)	73 (24,7)	23 (7,7)	9 (3,1)	227 (76,7)
Только мать / Only mother	4 (1,3)	30 (10,2)	17 (5,7)	5 (1,7)	0	56 (18,9)
Только отец / Only father	0	0	4 (1,3)	1 (0,4)	0	5 (1,7)
Всего / Total	49 (16,5)	107 (36,2)	102 (34,4)	29 (9,8)	9 (3,1)	296 (100,0)

Таблица 8 / Table 8

Частота энуреза в зависимости от типа семьи у девочек (n = 418), n (%)
Enuresis frequency vs. family type in girls (n = 418), n (%)

Типы семьи / Family type	Каждую ночь, более 1 раза / Every night, more than once	Каждую ночь, 1 раз / Every night, once	Несколько раз в неделю / Several times a week	Несколько раз в месяц / Several times a month	1 раз в несколько месяцев / Once during several months	Всего / Total
Опекуны / Carers	0	5 (1,2)	5 (1,2)	0	0	10 (2,4)
Полная семья / Two-parent family	41 (9,8)	102 (24,4)	121 (28,9)	49 (11,8)	36 (8,6)	349 (83,5)
Только мать / Only mother	14 (3,3)	14 (3,3)	21 (5,1)	10 (2,4)	0	59 (14,1)
Только отец / Only father	0	0	0	0	0	0
Всего / Total	55 (13,1)	121 (28,9)	147 (35,2)	59 (14,2)	36 (8,6)	418 (100,0)

девочек ($p = 0,003$). У мальчиков ($n = 61$) и девочек ($n = 59$) из неполных семей частые эпизоды энуреза (1 и более раз за ночь) были почти одинаково распространены: 34 (55,7%) и 28 (47,5%) ($p = 0,371$).

Все мальчики и девочки с редкими эпизодами энуреза (1 раз в несколько месяцев) росли в полных семьях. Обращает на себя внимание и тот факт, что в семьях, где мальчиков воспитывали опекуны или отцы, дети упустили мочу во сне не чаще нескольких раз в неделю. Из 10 девочек с энурезом, которых воспитывали опекуны, 50% упустили мочу каждую ночь, а 50% — несколько раз в неделю.

Частота изолированного ДНМ в зависимости от типа семьи представлена в *таблице 9*.

ДНМ чаще отмечалось у детей из полных семей, чем у пациентов, воспитанием которых занимались опекуны, только мать

или только отец (в каждом случае $p < 0,001$). При этом у 47 (68,1%) детей из полных семей частота ДНМ была невысокой (не каждый день). У всех 6 пациентов из неполных семей с отцами выраженность ДНМ была минимальной (не каждый день).

Частые эпизоды недержания мочи во время бодрствования (2 и более раз за день) отмечались у 8 (11,6%) детей из полных семей и у 1 (6,7%) ребенка из неполной семьи ($n = 15$) ($p = 0,577$).

Зависимость возраста появления ДНМ от типа семьи у наблюдаемых детей представлена в *таблицах 10 и 11*.

Из 28 мальчиков с ДНМ, росших в полных семьях, первые признаки заболевания чаще проявлялись в 5–6 лет, чем в раннем и среднем школьном возрасте: 85,7% против 10,7% и 3,6% (в каждом случае $p < 0,001$). У всех мальчиков из неполных семей дебют ДНМ приходился на возраст 5–6 лет.

Таблица 9 / Table 9

Частота дневного недержания мочи в зависимости от типа семьи ($n = 86$), n (%)
Frequency of daytime urinary incontinence vs. family type ($n = 86$), n (%)

Типы семьи / Family type	Более 2 раз в день / More than twice daily	1–2 раза в день / 1-2 times daily	Не каждый день / Not every day	Всего / Total
Опекуны / Carers	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)
Полная семья / Two-parent family	8 (9,3)	14 (16,3)	47 (54,7)	69 (80,2)
Только мать / Only mother	1 (1,1)	1 (1,1)	7 (8,2)	9 (10,4)
Только отец / Only father	0	0	6 (7,0)	6 (7,0)
Всего / Total	9 (10,4)	15 (17,4)	62 (72,2)	86 (100,0)

Таблица 10 / Table 10

Возраст дебюта дневного недержания мочи в зависимости от типа семьи у мальчиков, n (%)
Age of daytime urinary incontinence onset vs. family type in boys, n (%)

Типы семьи / Family type	5–6 лет / 5-6 years old	7–9 лет / 7-9 years old	10–12 лет / 10-12 years old	Всего / Total
Опекуны / Carers	0	0	0	0
Полная семья / Two-parent family	24 (68,5)	3 (8,6)	1 (2,9)	28 (80,0)
Только мать / Only mother	4 (11,4)	0	0	4 (11,4)
Только отец / Only father	3 (8,6)	0	0	3 (8,6)
Всего / Total	31 (88,5)	3 (8,6)	1 (2,9)	35 (100,0)

Таблица 11 / Table 11

Возраст дебюта дневного недержания мочи в зависимости от типа семьи у девочек, n (%)
Age of daytime urinary incontinence onset vs. family type in girls, n (%)

Типы семьи / Family type	5–6 лет / 5-6 years old	7–9 лет / 7-9 years old	10–12 лет / 10-12 years old	13–14 лет / 13-14 years old	Всего / Total
Опекуны / Carers	2 (3,9)	0	0	0	2 (3,9)
Полная семья / Two-parent family	37 (72,5)	3 (5,9)	0	1 (2,0)	41 (80,4)
Только мать / Only mother	4 (7,8)	0	1 (2,0)	0	5 (9,8)
Только отец / Only father	3 (5,9)	0	0	0	3 (5,9)
Всего / Total	46 (90,1)	3 (5,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	51 (100,0)

Среди девочек закономерность была в целом той же: дебют заболевания пришелся на ранний возраст у 90,3% девочек с ДНМ из полных семей, на возраст 7–9 лет — у 7,3%, на возраст 13–14 лет — у 2,4% (в каждом случае $p < 0,001$). Среди девочек из неполных семей ($n = 8$) дебют заболевания в раннем возрасте отмечался у 7 (87,5%), а у 12,5% — в возрасте 10–12 лет.

В полных семьях мальчики и девочки страдали ДНМ одинаково часто: из 255 мальчиков из полных семей недержание мочи во время бодрствования диагностировано у 28 (10,9%), а из 390 девочек — у 41 (10,5%) ($p = 0,872$). В неполных семьях картина была такой же: ДНМ имело место у 7 (10,3%) из 68 мальчиков и у 8 (11,9%) из 67 девочек ($p = 0,768$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Пшеничникова И.И. Энурез в практике педиатра. *Мед. совет.* 2017; 1: 172–9. [Zakharova I.N., Mumladze E.B., Pshenichnikova I.I. Enuresis in pediatric practice. *Medical Council.* 2017; 1: 172–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-172-179
2. Отпущенникова Т.В. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей. *Бюлл. мед. интернет-конференций.* 2015; 5(6): 918–22. [Otpuschennikova T.V. Modern methods of enuresis therapy in urination disorders in paediatric patients. *Bull. of Medical Internet Conferences.* 2015; 5(6): 918–22. (in Russian)]
3. Зоркин С.Н. Моносимптомный энурез у детей. Эффективная фармакотерапия. *Педиатрия.* 2012; 3: 26–33. [Zorkin S.N. Monosymptomatic enuresis in children. *Effective Pharmacotherapy. Paediatrics.* 2012; 3: 26–33. (in Russian)]
4. Отпущенникова Т.В., Горемыкин И.В., Дерюгина Л.А. Конституциональные и психологические параллели при расстройствах мочеиспускания в паре мать — дитя. *Лечащий врач.* 2015; 1: 56–8. [Otpuschennikova T.V., Goremykin I.V., Deryugina L.A. Constitutional and psychological parallels in urination disorders in “mother — child” pair. *Lechaschi Vrach.* 2015; 1: 56–8. (in Russian)]
5. Franco I. Functional bladder problems in children: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr. Clin. North Am.* 2012; 59(4): 783–817. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.05.007
6. Бауэр С., Неveux Т., Остин П., Чейс Д., де Женнаро М., Норгаард Й.П. и др. Диагностика и лечение детей с расстройст-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные выявили ряд особенностей в проявлении, степени выраженности и характере течения различных вариантов нарушения мочеиспускания (МИ) неорганического генеза у детей в зависимости от их пола, возраста и состава семьи. Показано, что социальный фактор нарушений МИ имеет высокую значимость. Это необходимо учитывать как при сборе анамнеза у детей с нарушениями МИ, так и при составлении индивидуального плана их обследования, лечения и реабилитации. Привлечение клинических психологов для обследования детей с нарушениями МИ неорганического генеза позволит значительно повысить эффективность диагностики, лечения и реабилитации этих пациентов.

- вами мочеиспускания. В кн.: *Материал Российского симпозиума Международного общества по проблемам недержания мочи у детей и Российской ассоциации детских хирургов.* Москва, 18–20 октября 2011 г. М.; 2011. 154 с. [Bauer S., Neveux T., Ostin P., Chase D., de Gennaro M., Norgaard J.P. et al. Diagnosis and management of children with urination disorders. In: *Proceeds of the Russian symposium of the International Children's Continence Society and Russian Association of Paediatric Surgeons.* Moscow, 18–20 October 2011. М.; 2011. 154 p. (in Russian)]
7. Neveux T. Pathogenesis of enuresis. Towards a new understanding. *Int. J. Urol.* 2017; 24(3): 174–82. DOI: 10.1111/iju.13310
 8. Santos J.D., Lopes R.I., Koyle M.A. Bladder and bowel dysfunction in children: an update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can. Urol. Assoc. J.* 2017; 11(1–2 suppl.1): S64–72. DOI: 10.5489/cuaj.4411
 9. von Gontard A., Niemczyk J., Weber M., Equit M. Specific behavioral comorbidity in a large sample of children with functional incontinence: report of 1,001 cases. *Neurourol. Urodyn.* 2015; 34(8): 763–8. DOI: 10.1002/nau.22651
 10. Jönson Ring I., Neveux T., Markström A., Arnrup K., Bazargani F. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. *Acta Paediatr.* 2017; 106(5): 806–11. DOI: 10.1111/apa.13787
 11. Морозов С.Л., Длин В.В., Слонимская М.М. Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2015; 60(5): 92–5. [Morozov S.L., Dlin V.V., Slonimskaya M.M. Psychosocial aspects of micturition disorders in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Paediatrics.* 2015; 60(5): 92–5. (in Russian)]

Поступила / Received: 18.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 16.01.2020



Региональные особенности возбудителей впервые выявленных внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста

А.Н. Ни, Т.А. Шуматова, Е.В. Сергеева, С.Н. Шишацкая, О.Г. Быкова

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Владивосток

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ особенностей видового состава возбудителей инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) на амбулаторном этапе у детей грудного и раннего возраста, оценка спектра их антибиотикочувствительности и дальнейших перспектив лечения бактериальной инфекции мочевой системы.

Дизайн: открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. Проанализированы результаты бактериологического исследования мочи 106 детей с ИМВП в возрасте от месяца до 3 лет и спектр антибиотикочувствительности возбудителей.

Результаты. Положительные результаты бактериологического посева мочи получены в 82 (77,36 ± 4,06%) наблюдениях. Выделены 8 различных видов микроорганизмов. Основными возбудителями ИМВП у детей грудного и раннего возраста оказались бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, в первую очередь кишечная палочка, доля которой — 45,12 ± 5,49%.

Заключение. Следует отметить, что в последние годы микробный спектр возбудителей ИМВП стал более разнообразным, увеличилась доля микроорганизмов, ранее не характерных для данной когорты пациентов, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida*. Все уропатогены, обнаруженные в бактериологических анализах мочи, сохраняют высокую чувствительность к амоксицилину/клавулановой кислоте, цефалоспорином II и III поколения. Резистентность штаммов *Enterobacteriaceae* к ампициллину остается высокой. Полученные данные, касающиеся состава и профиля чувствительности уропатогенов при первичной ИМВП у детей грудного и раннего возраста, целесообразно учитывать при выборе стартовой эмпирической антибиотикотерапии в условиях поликлиник Приморского края.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, дети, антибиотикочувствительность, поликлиника.

Вклад авторов: Ни А.Н., Шуматова Т.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Сергеева Е.В. — отбор материала для исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных; Быкова О.Г., Шишацкая С.Н. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ни А.Н., Шуматова Т.А., Сергеева Е.В., Шишацкая С.Н., Быкова О.Г. Региональные особенности возбудителей впервые выявленных внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 24–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-24-28



Regional Features of Pathogens of Newly Diagnosed Community-Acquired Urinary Tract Infections in Infants and Small Children

A.N. Ni, T.A. Shumatova, E.V. Sergeeva, S.N. Shishatskaya, O.G. Bykova

Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakov Per., Vladivostok, Russian Federation 690002

ABSTRACT

Study Objective: to analyse features of species composition of urinary tract infection (UTI) pathogens in out-patient settings in infants and small children; to assess their antibiotic susceptibility and future therapy prospects for bacterial urinary infections.

Study Design: open prospective study.

Materials and Methods. Analysis addressed results of bacteriological urinary tests in 106 children with UTI at the age from one month to three years, and pathogen antibiotic susceptibility.

Ни Антонина Николаевна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7674-0240. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7024-5201>. E-mail: Neeant@mail.ru
Шуматова Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1153-0896. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>. E-mail: shumatov@mail.ru
Сергеева Елена Васильевна — аспирант третьего года обучения, ассистент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6430-2007. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>. E-mail: Sergeeva.elenav@mail.ru

Шишацкая Светлана Николаевна — к. м. н., доцент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6864-8462. E-mail: svetlana.shishackaya@mail.ru
Быкова Ольга Геннадьевна — к. м. н., доцент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2511-9610. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2413-4022>. E-mail: lis822007@mail.ru

Study Results. Positive bacteriological urinary test results were recorded in 82 (77.36 ± 4.06%) observations. 8 microorganism species were identified. Major UTI pathogens in infants and small children are *Enterobacteriaceae* spp., primarily *E.coli* (45.12 ± 5.49%).

Conclusion. It is worth mentioning that recently UTI pathogens have become more versatile; a share of microorganisms which were previously not typical for this group of patients, e.g. *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida*, has increased. All uropathogens detected in bacteriological urinary tests preserve high susceptibility to amoxicillin/ clavulanic acid, II and III generation cephalosporins. *Enterobacteriaceae* spp. resistance to ampicillin is still high. The data on the composition and susceptibility profile of uropathogens in primary UTI in infants and small children should be taken into account when selecting initial empiric antibiotic therapy in out-patient setting in Primorski Krai.

Keywords: urinary tract infection, children, antibiotic susceptibility, out-patient unit.

Contribution: Ni, A.N., Shumatova, T.A. — study design; acquisition of data for analysis; manuscript preparation; review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Sergeeva, E.V. — selection of study materials; manuscript preparation; thematic publications reviewing; data processing, analysis and interpretation; Bykova, O.G., Shishatskaya, S.N. — data processing, analysis and interpretation; manuscript preparation.

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

For citation: Ni A.N., Shumatova T.A., Sergeeva E.V., Shishatskaya S.N., Bykova O.G. Regional Features of Pathogens of Newly Diagnosed Community-Acquired Urinary Tract Infections in Infants and Small Children. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 24–28. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-24-28

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) остается серьезной проблемой в педиатрии и имеет большую социальную значимость [1, 2]. У детей грудного и раннего возраста бактериальное воспаление почек и мочевыводящих путей занимает первое место по частоте встречаемости, опережая респираторные вирусные инфекции [2].

Основным компонентом лечения ИМВП является антибиотикотерапия, которая большинству пациентов назначается эмпирически в связи с невозможностью определить возбудителя в дебюте воспалительного процесса [3]. Очевидно, что для успешного выбора препарата необходимо знание как структуры возбудителей, так и профиля их антибиотикочувствительности.

В результате ранее проведенных многочисленных исследований установлено, что наиболее частые возбудители ИМВП — представители семейства *Enterobacteriaceae*, другие возбудители встречаются гораздо реже [1, 3, 4]. В то же время состав уропатогенов в отдельных странах и даже городах может не только значительно различаться, но и меняться с течением времени [4].

В России наиболее крупной и авторитетной работой в области эпидемиологии уропатогенов является исследование АРМИД-1, опубликованное в 2002 году и показавшее микробный пейзаж внебольничной ИМВП в стране в 2000–2001 гг. [4]. Следует, однако, подчеркнуть, что знания актуального состава уропатогенов недостаточно для подбора оптимальной эмпирической антибиотикотерапии. Не меньшее значение имеет современный профиль их антибиотикочувствительности, который также не только меняется с течением времени, но может существенно различаться от региона к региону [4].

Цель нашего исследования: изучить особенности видового состава возбудителей на амбулаторном этапе у детей грудного и раннего возраста с ИМВП, оценить спектр их антибиотикочувствительности и дальнейшие перспективы лечения бактериальной инфекции мочевой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проспективного исследования нами проанализированы клинические данные и результаты бактериологического исследования из амбулаторных карт 106 детей с диагнозом ИМВП в возрасте от месяца до 3 лет, проходивших лечение в КГБУЗ «Владивостокская детская поликлиника № 2» с 2012 по 2017 г. В исследование включены только дети, у которых заболевание было диагностировано впервые. Критериями исключения являлись возраст пациента менее 29 дней жизни и старше 2 лет 11 месяцев и 29 дней, отсутствие информи-

рованного согласия законного представителя ребенка или его отказ от включения пациента в исследования, наличие сопутствующей острой воспалительной патологии или обострение хронических заболеваний на момент исследования и прием каких-либо антибактериальных препаратов в период от 3 месяцев до установки диагноза ИМВП.

Все родители подписали добровольное информированное согласие на обследование.

Материалом для исследования служила средняя порция мочи, полученная после туалета наружных половых органов, в количестве 3–5 мл, взятая в стерильный контейнер, что соответствует современным требованиям неинвазивной диагностики. Забор материала проводили до назначения антибактериальной терапии.

Чувствительность уропатогенов к антибактериальным препаратам определялась диффузионно-дисковым методом, согласно критериям Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам [5]. В соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России и Европейской ассоциации урологов, значимым титром возбудителей при ИМВП считался 10^5 и более КОЕ/мл [3, 6].

Полученные данные обрабатывались методами описательной статистики с вычислением средних величин (M) и их стандартных отклонений (s) с оценкой достоверности разности по критерию Пирсона (χ^2). Статистическая обработка материала выполнена с помощью специализированных пакетов прикладных программ Excel-2010 и Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования установлено, что бактериальная инфекция почек чаще регистрируется у девочек, нежели у мальчиков: 61 (57,55 ± 4,80%) против 45 (42,45 ± 4,80%). Клинические проявления ИМВП наблюдались у 60 детей: повышение температуры тела до фебрильных цифр — у 18 (30,00 ± 5,92%), отказ от еды — у 15 (25,00 ± 5,59%), беспокойство или нарушения мочеиспускания в виде редких или частых микций — у 12 (20,00 ± 5,16%), бледность кожных покровов — у 12 (20,00 ± 5,16%), неприятный запах мочи — у 3 (5,00 ± 1,81%). У 46 детей (43,40 ± 4,81%) ИМВП диагностировали при плановых обследованиях. На момент исследования лейкоцитурия превышала 10–15 в поле зрения у всех наблюдаемых детей.

У 83 (78,30 ± 4,00%) пациентов провоцирующие факторы развития заболевания не обнаружены. У 23 (21,70%) участников установлены следующие факторы: ОРВИ — у 17 (73,91 ± 9,16%), вульвовагинит — у 4 (17,39 ± 5,90%), кишечная инфекция — у 2 (8,70 ± 1,36%).

В исследовании проанализированы положительные результаты бактериологических посевов мочи, полученной у 82 детей раннего возраста с ИМВП (77,36 ± 4,06%). У 24 (22,64 ± 4,06%) больных результат посева мочи на стерильность был отрицательным.

Всего из мочи пациентов выделены 8 различных видов микроорганизмов. Основными возбудителями ИМВП у детей грудного и раннего возраста оказались бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Этиологическая структура возбудителей впервые выявленной внебольничной ИМВП представлена в таблице 1.

Интересным с практической точки зрения является тот факт, что ИМВП у детей обнаружена во время профилактических осмотров. А манифестные формы заболевания сопровождались неспецифическими клиническими проявлениями (отказом от еды, бледностью и т. д.). Мы проанализировали этиологическую структуру ИМВП в зависимости от клинического течения заболевания. Всех обследованных мы разделили на две группы, в первую группу включили детей, у которых заболевание протекало в виде манифестных форм, во вторую — детей с бессимптомным течением ИМВП. Далее мы проанализировали и сравнили структуру уропатогенов в обеих выборках.

Оказалось, что в обеих когортах ведущую роль в развитии заболевания играет *Escherichia coli*. На втором месте по значимости у пациентов первой группы находится *Enterococcus faecalis*, а у больных второй группы — *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus pneumoniae*.

Большой интерес представляют данные по чувствительности к антибиотикам в условиях поликлиники у наиболее часто встречающихся возбудителей семейства *Enterobacteriaceae*. Данные по чувствительности *E. coli* к основным группам антибиотиков представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, для детей грудного и раннего возраста характерна очень высокая частота резистентных штаммов *E. coli* к амоксициллину, а также к антибиотикам группы макролидов. Этот уропатоген очень чувствителен к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефалоспорином II и III поколения, нитрофурантоину и фторхинолонам.

При анализе антибиотикочувствительности выявлено, что *E. faecalis* сохраняет высокую чувствительность к амоксицил-

Таблица 1 / Table 1

Этиологическая структура возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста в условиях поликлиники, n (M ± s%)

Etiological composition of urinary tract infection pathogens in infants and small children in out-patient settings, n (M ± s%)

Возбудители / Pathogens	Количество наблюдений / Observation (n = 82)
<i>Escherichia coli</i>	37 (45,12 ± 5,49)
<i>Enterococcus faecalis</i>	12 (14,63 ± 3,90)
<i>Enterobacter</i> spp.	9 (10,98 ± 3,45)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (7,32 ± 2,88)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (7,32 ± 2,88)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (7,32 ± 2,88)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (6,10 ± 2,64)
<i>Candida</i>	1 (1,21 ± 0,22)

Таблица 2 / Table 2

**Чувствительность *Escherichia coli* к основным группам антибиотиков
Escherichia coli susceptibility to major antibiotics**

Группы антибактериальных препаратов / Antimicrobial drugs	Процент чувствительной <i>E. coli</i> / <i>E. coli</i> susceptibility
Амоксициллин/клавулановая кислота / Amoxicillin/ clavulanic acid	100
Амоксициллин / Amoxicillin	40
Кларитромицин / Clarithromycin	60
Цефотаксим / Cefotaxime	100
Цефиксим / Cefixime	100
Клиндамицин / Clindamycin	90
Офлоксацин / Ofloxacin	100
Левифлоксацин / Levofloxacin	100
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	100
Доксициклин / Doxycyclin	100
Нитрофурантоин / Nitrofurantoin	90
Джозамицин / Josamycin	70

лину/клавулановой кислоте, цефалоспорином II и III поколения и нитрофурантоину, умеренную — к фторхинолонам, низкую — к амоксициллину (25%) и макролидам (56%).

Enterobacter spp. чувствителен к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефалоспорином II и III поколения и фторхинолонам, умеренно чувствителен к фурадонину, выявлена низкая чувствительность к препаратам группы макролидов: кларитромицину и джозамицину. Нечувствителен к амоксициллину.

Proteus mirabilis также чувствителен к амоксициллину/клавулановой кислоте и цефалоспорином II и III поколения, макролидам. Резистентен к нитрофурантоину, амоксициллину и фторхинолонам.

S. epidermidis резистентен к фурадонину и офлоксацину, но сохраняет хорошую чувствительность к цефалоспорином, макролидам и амоксициллину/клавулановой кислоте.

S. pneumoniae устойчив к офлоксацину, ципрофлоксацину, имеет умеренную чувствительность к кларитромицину и джозамицину, высокую — к остальным группам антибиотиков.

Для *Pseudomonas aeruginosa* характерна низкая чувствительность к нитрофурантоину, амоксициллину, макролидам, умеренная — к амоксициллину/клавулановой кислоте и фторхинолонам, хорошая — к цефалоспорином.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что микробный пейзаж мочи у детей грудного и раннего возраста с ИМВП в условиях поликлиники существенно не отличается от такового в других регионах страны и России в целом [4, 6, 7]. Наши результаты совпадают с данными АРМИД-1 2000–2001 гг., где основным этиологическим агентом внебольничной бактериальной инфекции почек и мочевыводящих путей также была *E. coli*, распространенность которой варьировала от 41,3% до 83,3% в зависимости от региона [4].

В последние годы отмечается значительное снижение роли кишечной палочки в этиологии внебольничной ИМВП

с возрастанием значимости других патогенов энтеробактериальной флоры. Появляются устойчивые представители семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра действия, а также выделяющие полирезистентные штаммы уропатогенов [4, 7]. В нашем исследовании, проведенном ранее, также наблюдался феномен вытеснения кишечной палочки как этиологически значимого агента. При изучении структуры возбудителей ИМВП у детей отмечено уменьшение этиологической значимости кишечной палочки в условиях амбулаторного приема. Довольно существенны доли *Enterobacter* spp. (до 24%), *P. mirabilis* (до 21%), *E. faecalis* (до 15%), *Enterobacter aerogenes* (13%), в единичных случаях высевались *Klebsiella pneumoniae* и *Citrobacter freundii* [8].

В нашем исследовании вторым по значимости уропатогеном у детей грудного и раннего возраста является *E. faecalis* — $14,63 \pm 3,90\%$. У пациентов с манифестными формами ИМВП этот уропатоген также занимает второе место, а у пациентов с бессимптомным течением — четвертое место. Наши сведения совпадают с данными АРМИД-1, где *Enterococcus* spp. был вторым среди всего этиологического спектра возбудителей, а в Казани и Иркутске он занимает первое место — $22,9\%$ и $13,5\%$ соответственно [4].

По данным ряда авторов, в последние годы при исследовании микробной флоры мочи у пациентов четко прослеживается увеличение доли высева *E. faecalis* — с $3,6\%$ до $14,2\%$ [4, 9, 10]. Считается, что подобная закономерность связана с высокими вирулентными свойствами фекального энтерококка, и, как следствие, ИМВП энтерококковой этиологии имеет характерные черты: чаще регистрируется у детей раннего возраста и сопровождается интоксикационным синдромом и лихорадкой [9]. В нашем исследовании инфекция, вызванная *E. faecalis*, у $8 (66,67 \pm 13,57\%)$ детей протекала в манифестной форме.

В проведенном нами исследовании *P. aeruginosa* встречалась у $5 (6,10 \pm 2,64\%)$ детей. Инфекция, как правило, протекала латентно (80%). Поскольку *P. aeruginosa* — возбудитель, более характерный для нозокомиальных инфекций и синегнойные поражения мочевыводящих путей чаще развиваются в виде катетер-ассоциированных инфекций [11], мы оценили факторы риска, способствующие развитию этой флоры. При анализе перинатального анамнеза выявлено, что у матерей имелись хронические бактериальные очаги инфекции — хронический пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, хронические бактериальные инфекции носоглотки. Известно, что $4 (80,00 \pm 17,86\%)$ из них проходили лечение во время беременности в связи с обострением герпес-вирусных инфекций. Согласно опубликованным данным, наличие у матерей смешанных бактериально-вирусных ассоциаций нарушает формирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей грудного и раннего возраста и способствует контаминации резистентной микрофлоры [11]. Поэтому, мы предполагаем, что выявление в моче синегнойной палочки возможно у детей на фоне иммуносупрессии.

Обращает на себя внимание, что в этиологической структуре возбудителей у одного пациента выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наличие в микробном спектре данного уропатогена больше характерно для недоношенных детей, детей с иммунодефицитом, он обнаруживается в 33% случаев [3, 6, 9]. Проанализировав амбулаторную карту ребенка, мы выявили, что ИМВП развилась на фоне врожденного порока органов мочевой системы — единственной почки — в возрасте 2 месяцев. Возможно, ранняя манифестация ИМВП

и нехарактерный для данного возраста бактериальный спектр мочи связаны с наличием внутриутробной бактериальной инфекции у ребенка и/или функционального иммунодефицита, что требует дополнительного обследования.

Для достижения максимального эффекта лечения ИМВП у детей при выборе антибактериального препарата необходимо учитывать чувствительность уропатогенов в своем регионе [3, 6, 12]. В клинических рекомендациях 2018 года в качестве препаратов выбора при лечении ИМВП у детей названы амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II и III поколения, ко-тримоксазол, фуразидин [6]. Рекомендации следует рассматривать через призму региональных данных с учетом микробного пейзажа возбудителей почечной инфекции и антибиотикочувствительности уропатогенов. При уровне резистентности к какому-либо антибиотику более 20% требуется ограничение его применения как средства эмпирической терапии [5].

Проанализировав антибиотикочувствительность уропатогенов у детей с впервые выявленной ИМВП, мы отметили, что в качестве препарата эмпирической терапии у детей грудного и раннего возраста возможно использовать комбинацию амоксициллина с клавуланатом. Антибиотик показывает высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а также грамположительной флоры. Немаловажно, что препарат в виде суспензии можно использовать у детей грудного и раннего возраста, у него высокая активность в отношении основных возбудителей ИМВП и низкая токсичность.

В нашем исследовании показана высокая чувствительность основных возбудителей ИМВП к цефалоспорином II и III поколения. При анализе чувствительности *E. faecalis* к цефалоспорином не обнаружена антибиотикорезистентность, что расходится с результатами ряда авторов, которые указывают на низкую эффективность этих препаратов при лечении ИМВП [13, 14]. Различия в данных можно объяснить как контингентом обследуемых (в нашем исследовании участвовали дети с впервые выявленной внебольничной ИМВП), так и биологическими особенностями выделенных штаммов.

Выявлена низкая чувствительность микроорганизмов к амоксициллину. Например, чувствительность *E. coli* составила лишь 40% , а *E. faecalis* — 25% , что совпадает с опубликованными ранее данными АРМИД-1 [4], так как антибиотикорезистентность препаратов связана с разрушением структуры антибиотика β -лактамазами грамотрицательных бактерий. Некоторые уропатогены обладают природной резистентностью к амоксициллинам, например *Enterobacter* spp.

К макролидам чувствительность основных возбудителей ИМВП также низка. Согласно клиническим рекомендациям, данная группа антибактериальных препаратов не входит в перечень лекарственных средств, применяемых для лечения ИМВП у детей [6].

E. coli, *E. faecalis*, *Enterobacter* spp. сохраняют чувствительность к препаратам группы фторхинолонов, что совпадает с данными других исследований [6, 14]. Но препараты этого антибактериального ряда противопоказаны детям до 14 лет и назначаются по жизненным показаниям в условиях стационара [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что в последние годы микробный спектр возбудителей инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) стал более разнообразным, увеличилась доля микроорганизмов, ранее не характерных для данной когорты пациентов, таких

как *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida*. Все уропатогены, обнаруженные в бактериологических анализах мочи, сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефалоспорином II и III поколения. Резистентность штаммов *Enterobacteriaceae* к ампициллину остается высокой.

Полученные данные, касающиеся состава и профиля чувствительности уропатогенов при первичной ИМВП у детей грудного и раннего возраста, целесообразно учитывать при выборе стартовой эмпирической антибиотикотерапии в условиях поликлиник Приморского края.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей в XXI веке. Оренбургский медицинский вестник. 2016; 2(14): 49–56. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Zyкова L.S., Gordienko L.M. Urinary tract infection in children in XXI century. *Orenburg Bulletin of Medicine*. 2016; 2(14): 49–56. (in Russian)]
2. Чугунова О.Л. Течение инфекции мочевой системы у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Эффективная фармакология. Эпидемиология и инфекции. 2016; 2(44): 38–50. [Chuginova O.L. Course of urinary infections in small children associated with acute respiratory viral infection. *Effective Pharmacotherapy. Epidemiology and Infections*. 2016; 2(44): 38–50. (in Russian)]
3. Stein R., Dogan H.S., Hobeke P., Kočvara R., Nijman R.J., Radmayr C. et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol*. 2015; 67(3): 546–58. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.007
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Строчунский Л.С. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей (пособие для врачей утверждено Минздравом РФ). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4: 337–46. [Korovina N.A., Zakharova I.N., Strachunskiy L.S. Recommended practices in antibacterial therapy of community-acquired urinary tract infections in children (instructions for medical professionals approved by the Ministry of Health of Russia). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2002; 4: 337–46. (in Russian)]
5. Matuschek E., Brown D.F., Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(4): 255–66. DOI: 10.1111/1469-0691.12373
6. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp2018.pdf (дата обращения — 20.04.2019). [Union of Paediatricians of Russia. Federal clinical recommendations for medical assistance to children with urinary tract infections. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp2018.pdf (access date: 20/04/2019). (in Russian)]
7. Жданова О.А., Насташева Т.Л., Гребенникова И.В., Батищева Г.А., Балалаева И.Ю. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(3): 216–22. [Zhdanova O.A., Nastasheva T.L., Grebennikova I.V., Batishcheva G.A., Balalaeva I.Y. Changes in urine microflora in children with community-acquired urinary tract infection admitted to hospital between 1990 and 2015: a retrospective full-design study of case series. *Current Pediatrics*. 2018; 17(3): 216–22. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1890
8. Ни А.Н., Сергеева Е.В., Быкова О.Г., Семешина О.В., Гордеев А.В. Клинико-эпидемиологические особенности инфекции мочевыводящих путей у детей Приморского края. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 4(78): 10–13. [Ni A.N., Sergeeva E.V., Bykova O.G., Semeshina O.V., Gordeets A.V. Clinical and epidemiological features of urinary tract infections in children in Primorski Krai. *Pacific Medical Journal*. 2019; 4(78): 10–13. (in Russian)]
9. Мельникова Е.А., Лучанинова В.Н., Зайцева Е.А., Семешина О.В., Андреева Т.С., Вайсеров Н.С. и др. Структура и распространенность уропатогенов при инфекции мочевой системы у детей. Экология человека. 2016; 12: 16–21. [Melnikova E.A., Luchaninova V.N., Zaitseva E.A., Semeshina O.V., Andreeva T.S., Vaisero N.S. et al. Uropathogen structure and prevalence in urinary tract infections in children. *Human Ecology*. 2016; 12: 16–21. (in Russian)]
10. Чащина И.Л., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Место цефалоспоринов в терапии инфекций мочевыводящих путей у детей. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11(1): 158–61. [Chaschina I.L., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Cephalosporins in management of urinary tract infections in children. *Current Paediatrics*. 2012; 11(1): 158–61. (in Russian)]
11. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015; 3(17): 170–86. [Lazareva A.V., Chebotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., Chebotar V.I., Mayanskiy N.A. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity, pathogenesis and pathology. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 3(17): 170–86. (in Russian)]
12. Ни А.Н., Быкова О.Г., Васильева Т.Г. Диагностическая роль фактора некроза опухоли-альфа и его рецептора второго типа в моче и крови у детей с пиелонефритом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014; 4(58): 29–30. [Ni A.N., Bykova O.G., Vasilieva T.G. Diagnostic value of TNF alpha and its type 2 receptors in urine and blood of children suffering from pyelonephritis. *Pacific Medical Journal*. 2014; 4(58): 29–30. (in Russian)]
13. Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н., Крукович Е.В., Коменкова Т.С., Феоклистова Ю.В. Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 4(78): 60–5. [Melnikova E.A., Zaitseva E.A., Luchaninova V.N., Krukovich E.V., Komenkova T.S., Feoklistova Yu.V. Differentiated approaches to management of urinary tract infections in children taking into account enterococcus faecalis etiology. *Pacific Medical Journal*. 2019; 4(78): 60–5. (in Russian)]
14. Скепьян Е.Н., Василевский И.В., Топтун П.Д. Анализ спектра возбудителей инфекции мочевыводящих путей и характеристика их чувствительности к противомикробным лекарственным средствам у детей на амбулаторном этапе. Медицинская панорама. 2013; 8: 35–8. [Skepyan E.N., Vasilevskiy I.V., Toptun P.D. Analysis of urinary tract infection pathogens and their susceptibility to antimicrobial drugs in children in out-patient settings. *Medicine Views*. 2013; 8: 35–8. (in Russian)]

Поступила / Received: 04.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 23.12.2019

Значение пробиотиков в педиатрической практике

Е.А. Яблокова, А.В. Мелешкина, С.Н. Чебышева, С.Б. Крутихина

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть роль про- и пребиотиков в лечении и профилактике различных патологических состояний.

Основные положения. Современные методы обследования позволили по-новому взглянуть на микробиом человека, его иерархическую структуру и функции, роль микробиоты в патогенезе многих соматических и инфекционных заболеваний. Проницаемость эпителиального кишечного барьера и возможность влиять на него открывают новые перспективы в лечении и профилактике многих тяжелых хронических болезней. Применение пробиотических бактерий в медицинских целях имеет многовековую историю, но сейчас их эффекты и возможности оцениваются с точки зрения доказательной медицины, основанной на понимании патогенеза заболеваний. Эффекты их штамм-специфичны, что мы можем и должны учитывать при их назначении. Пробиотики доказали свою эффективность при острых кишечных инфекциях, антибиотик-ассоциированных диареях, функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, острых респираторных и аллергических заболеваниях и многих других состояниях. В последнее время растет интерес к использованию комплексных пробиотиков — комбинации пре- и пробиотиков. Необиотик Лактобаланс® Бэби — новый пробиотик, содержащий 6 пробиотических штаммов с хорошо изученными клиническими эффектами и пребиотик олигофруктозу. Он покрыт инновационной двойной оболочкой, может использоваться в комплексной терапии и профилактике различных состояний в детском возрасте начиная с рождения.

Заключение. На сегодняшний день использование комплексных пре- и полипробиотических средств (таких как Необиотик Лактобаланс Бэби) позволяет значительно увеличить эффективность лечения и профилактики многих соматических и инфекционных заболеваний в детской практике.

Ключевые слова: микробиота, желудочно-кишечный тракт, эпителиальный барьер, пробиотик, пребиотик.

Вклад авторов: Яблокова Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Мелешкина А.В., Крутихина С.Б. — обзор публикаций по теме статьи; Чебышева С.Н. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Яблокова Е.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Крутихина С.Б. Значение пробиотиков в педиатрической практике. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34

Role of Probiotics in Paediatrics

E.A. Yablokova, A.V. Meleshkina, S.N. Chebysheva, S.B. Krutikhina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Objective of the Review: to discuss the role of pro- and prebiotics in management and prevention of various pathologies.

Key Points. Modern examination approaches made it possible to take a fresh look at human microbiome, its hierarchical structure and functions, role of microbiota in pathogenesis of a number of somatic and infectious diseases. Permeability of epithelial intestinal barrier and potential to impact it open up new perspectives in management and prevention of a number of severe chronic conditions. Use of probiotic bacteria in medicine has a centuries-long history, but nowadays their effects and potential are being evaluated in terms of evidence-based medicine with disease pathogenesis awareness. Their effects are strain-specific, and this fact should be taken into account when prescribing them. Probiotics have proven their efficiency in acute enteric infections, antibiotics-associated diarrhea, functional intestine disorders, acute respiratory and allergic disorders and in a number of other conditions. Recently, complex probiotics (combinations of pre- and probiotics) have been of interest. Neobiotic Lactobalance® Baby is a new probiotic containing 6 probiotic strains with well-studied clinical effects, and oligofructose. It is covered with an innovative double coat and can be used in combined therapy and prevention of various conditions in children since birth.

Яблокова Екатерина Александровна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9347-8757. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3364-610X>. E-mail: catcom@list.ru

Мелешкина Ангелина Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3498-9068. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4125-0335>. E-mail: meleshkina.angel@mail.ru

Чебышева Светлана Николаевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6248-8236. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5669-4214>. E-mail: meleshkina.angel@mail.ru

Крутихина Светлана Борисовна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7251-1746. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7516-5756>. E-mail: svetulkakru@gmail.com



Conclusion. Use of combined pre- and probiotic products (like Neobiotic Lactobalance® Baby) allows boosting therapy and prevention efficiency in a number of somatic and infectious conditions in children.

Keywords: microbiota, gastrointestinal tract, epithelial barrier, probiotic, prebiotic.

Contribution: Yablokova, E.A. — thematic publications reviewing; approval of the manuscript for publication; Meleshkina, A.V., Krutikhina, S.B. — thematic publications reviewing; Chebysheva, S.N. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Yablokova E.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Krutikhina S.B. Role of Probiotics in Paediatrics. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 29–34. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34

Появление и внедрение в ежедневную практику современных молекулярно-генетических лабораторных методов дали возможность пересмотреть пул устоявшихся стереотипных взглядов на микробиом человека и по-новому оценить значение микробиоты кишечника как мощного первичного иммунного барьера и ее модулирующую роль при целом ряде различных хронических заболеваний и состояний, в том числе тяжелых и инвалидизирующих. Это позволило рассматривать кишечную микробиоту как ключ к решению многих современных проблем, в частности проблем устойчивых к терапии инфекций, аутоиммунных, аллергических, метаболических заболеваний.

Сложная саморегулирующаяся система слизистой оболочки ЖКТ, покрытая муциновым слоем в совокупности с пристеночной и просветной микробиотой, во многом генетически детерминирована и находится под постоянным воздействием множества внешних факторов. Сложное взаимодействие эпителиального барьера, компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, микробиоты и факторов окружающей среды приводит к формированию иммунологической толерантности к множественным патогенам либо к развитию воспаления — возможно, первого универсального звена патогенеза целого спектра заболеваний [1].

Муциновый слой на поверхности эпителиоцитов неоднороден — поверхностные слои его заняты микросообществами собственной микробиоты, находящейся в тесном динамическом конкурентном взаимодействии с патогенными микроорганизмами. Внутренние слои муцина заселены менее плотно, но иммунологически активны. Иммунная функция слизистого барьера выполняется за счет ряда факторов врожденного иммунитета — антимикробных пептидов, активности Toll-рецепторов, распознающих патогены и запускающих каскад иммунных реакций [1, 2].

Муцины химически защищают эпителиоциты от воздействия патогенов — адгезины бактерий связываются с боковыми цепями олигосахаридов, что иммобилизует дальнейшее проникновение патогенов и повреждение эпителия. Выработка муцина также может быть генетически детерминирована и подчиняться действию внешних факторов. Патогены способны изменять секрецию слизи, вызывать нарушение ее химической структуры, что приведет к нарушению слизистого барьера [1–3].

Одним из наиболее изученных важных эндогенных факторов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) — ацетат, пропионат, бутират. КЖК — основной продукт микробной ферментации пищевых волокон — активно вырабатываются комменсальными микроорганизмами и выполняют множество функций: трофическую (энергетический субстрат, стимуляция роста, пролиферация энтероцитов), регуляторную (регулятор моторики, кровотока кишки, а также активности выработки муцина бокаловидными клетками), противовоспалительную, иммуноотропную и канцеропротективную [1, 4].

С деятельностью КЖК тесно связано современное понятие эпигенетики — возможность регулировать активность отдельных генов, предотвращая реализацию предрасположенности к различным полигенным заболеваниям, непосредственно через состав микробиоты кишечника и изменение количества ее метаболитов — КЖК, биотина, фолиевой кислоты [1, 5, 6].

Генетическая функция микробиоты представляет собой генетический банк микробных, плазмидных и хромосомных генов, обеспечивающий генетическую стабильность микробного сообщества и обмен генетическим материалом с клетками человека, что формирует иммунную толерантность к комменсальным бактериям кишечника [5, 7].

Микробиом — это сложный коллектив микроорганизмов, обитающих на тканях человека, сообщающихся с внешней средой. Проект изучения человеческого микробиома стартовал в 2007 г. (инициатива Национального института здоровья США, National Institutes of Health) с целью выявления характеристик микроорганизмов, встречающихся у здоровых людей и у больных различными заболеваниями [7]. Проведено обширное 16s-пиросеквенирование генома микробного сообщества, по результатам которого оказалось, что число клеток и генов кишечной микробиоты в 10 и 150 раз превосходит число клеток и генов организма человека. В огромном разнообразии видов микроорганизмов доминируют некультивируемые анаэробы двух крупных микробных сообществ — *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (до 90% кишечных бактерий), меньшие доли у семейств *Acinetobacter*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Представители семейств *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* — лишь небольшая часть общей популяции микробов [7, 8].

Для ЖКТ характерны наибольшее количественное и видовое микробное разнообразие и плотный иммунный барьер с нарастающим к толстой кишке градиентом. На протяжении ЖКТ микробиота делится на ярусы — отделы и микробиотопы (полостная, пристеночная, мукозная). Мукозной микробиоты в 6 раз больше, чем просветной, они динамически взаимодействуют, образуя индивидуальный для каждого человека профиль микробиоты [7, 8].

Микробиом человека четко иерархически выстроен. Интересно выделение трех энтеротипов кишечной микробиоты [5, 7, 9], которые формируются в зависимости от этнической, географической принадлежности и преимущественного типа питания (азиатский, средиземноморский, западный). До 50% состава микробиоты внутри одного энтеротипа сходны. В каждом энтеротипе есть определенный доминирующий штамм (его количество больше всего подвержено действию средовых факторов — питания, региона проживания, физической активности, заболеваний, приема лекарственных препаратов и возраста), виды-субдоминанты и второстепенные, малозначимые виды.

Согласно доминирующим в энтеротипах штаммам, исследователи назвали энтеротипы *Bacteroides*, *Prevotella* и *Rumino-*

сoccus. Предполагается, что принадлежность человека к определенному энтеротипу позволит прогнозировать предрасположенность к различным заболеваниям [9].

Сегодня множество функций кишечной микробиоты — защитная, пищеварительная, метаболическая, иммунорегуляторная, генетическая — позволяют комплексно расценивать ее как важнейший фактор, определяющий состояние здоровья человека [1, 5–7].

От рождения до старости человека микробиом ЖКТ постоянно развивается. Состав микробиома изменяется со временем, под действием болезней и лекарственных средств в сторону уменьшения видового разнообразия. Однако состав микробиоты в итоге стремится возвратиться в состояние равновесия [5, 6, 8].

Становление микробиома начинается еще внутриутробно — первые микробы в кишечнике плода появляются в I триместре беременности. Бактерии присутствуют в амниотической жидкости за счет бактериальной транслокации, но для них типично низкое видовое и численное разнообразие. В плацентарном микробиоме найдены бактерии родов *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* [6, 10].

Микробиомы матери (плаценты, амниотической жидкости, молозива и грудного молока) и плода (меконий) тесно связаны [6, 10–12]. Влияние на состав и разнообразие микробиома плода оказывает микробиота полости рта, ЖКТ матери и плаценты. Микробное разнообразие в ЖКТ беременной женщины значительно снижено при избыточной массе тела, применении антибиотиков, что является фактором дальнейших метаболических нарушений у ее ребенка [13].

Принципиальное значение в становлении и развитии микробиома имеют срок и способ родоразрешения, вид вскармливания, сроки и качественный состав прикорма [14–17]. Показано, что у детей на естественном вскармливании по сравнению со сверстниками на искусственном вскармливании в 2 раза больше бактериальных представителей кишечного микробиома с преобладанием бифидофлоры. Особенности колонизации кишечника детей на грудном вскармливании обусловлены разнообразным микробиомом грудного молока и пребиотических олигосахаров, селективно стимулирующих развитие *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [5, 15].

При родоразрешении путем кесарева сечения не происходит контакт новорожденного с микробиотой родовых путей матери, колонизация кишечника новорожденного осуществляется бактериями ротовой полости и кожи медперсонала. При естественных родах в кишечной микробиоте таких детей преобладают бифидобактерии. Кроме того, в грудном молоке женщин, родивших естественным путем, обнаружены выраженные таксономические отличия в составе бактерий от такового в молоке женщин, перенесших кесарево сечение [16–19].

Применение антибактериальной терапии во время беременности, родов, в постнатальном периоде ведет к уменьшению в кишечной микробиоте ребенка количества *Bacteroides*, увеличению числа представителей рода *Clostridia* [20].

Микробиом ребенка на первом году жизни очень индивидуален, общей чертой является доминирование определенных видов, прежде всего бифидобактерий. Микробиом у детей до 3-летнего возраста нестабилен и изменчив [21].

Развитие современных представлений о составе кишечной микробиоты потенцировало значительный подъем научного интереса к роли микробиотических изменений в патогенезе различных соматических заболеваний.

Разнообразные функциональные расстройства ЖКТ имеют собственный микробный патологический профиль.

Кишечная микробиота синтезирует КЖК и нейротрансмиттеры, влияющие на энтериную систему и изменяющие висцеральную гиперчувствительность. Уровень фекального кальпротектина в 2 раза выше у детей с кишечными коликами по сравнению с таковым у здоровых детей. У младенцев, страдающих коликами, наблюдалось снижение числа лактобактерий, увеличение количества грамотрицательных кишечных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) [22]. Низкоактивное воспаление с участием кишечной микробиоты, снижение количества бифидобактерий отмечаются и при синдроме раздраженной кишки (СРК) [23].

При обследовании детей с воспалительными заболеваниями кишечника методом пиросеквенирования установлено доминирование в составе пристеночной микрофлоры бактерий *Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Atopobium*. В другом исследовании показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на любой стадии уменьшено число *Clostridium leptum* group и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличено количество *Bacteroides* spp. Особое внимание исследователей привлекает роль микробиоты в старте воспалительных заболеваний кишечника [24–26].

Снижение видового разнообразия кишечной микробиоты в младенчестве (уровней *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia*) повышает риск атопии — атопического дерматита, экземы, бронхиальной астмы [27, 28].

Активно обсуждается сегодня влияние микробиоты ЖКТ на риск развития метаболических нарушений — ожирения, СД и жировой неалкогольной болезни печени. Механизмы влияния кишечной микробиоты в данном случае связывают с эпигенетическим контролем метаболических процессов, избыточным синтезом конечных продуктов бактериальной ферментации [29, 30].

Возможности метаболического программирования пре- и постнатальной микробиотой оправдывает применение пробиотиков с первых месяцев жизни у детей из группы риска численно-видовых нарушений состава микробиоты. Доминирующий штамм микробиоты определяет пищевое поведение человека, еще в детстве осуществляя метаболическое программирование на спектр метаболических заболеваний в дальнейшем.

Согласно определению ВОЗ (2002), пробиотики (от латинского *pro bios* — для жизни) — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах положительно влияют на здоровье человека [31].

Применение пробиотиков имеет многовековую историю, выраженные национально-этнические черты. Впервые физиологическую роль микроорганизмов предположил в 1907–1910 гг. русский нобелевский лауреат И.И. Мечников. D.M. Lilly и R.H. Stillwell в 1965 г. ввели в обращение термин «пробиотик» — вещество, стимулирующее рост и развитие других микроорганизмов, — противопоставляя его понятию «антибиотик».

Микроорганизм, входящий в состав пробиотика, должен отвечать следующим требованиям [32, 33]:

- оставаться жизнеспособными при прохождении через ЖКТ (быть устойчивым к действию соляной кислоты, желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам);
- обладать колонизационным потенциалом — способностью к адгезии кишечного эпителия, возможностью колонизации органа-мишени до достижения максимального положительного эффекта;

- иметь стабильную клинически доказанную эффективность;
- иметь антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- быть непатогенным и нетоксичным (безопасность подтверждается в клинических исследованиях);
- сохранять стабильность состава и жизнеспособности в течение всего срока хранения;
- не должен угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (природную резистентность к антибиотикам).

Применение пробиотиков у детей имеет еще более строгие ограничения по безопасности в связи с повышенной проницаемостью и незрелостью эпителиального кишечного барьера в раннем детском возрасте. Применяемые у детей пробиотические штаммы должны быть типичными для их возрастной группы.

Механизм положительного эффекта пробиотиков многоуровневый. Просветный эффект связан с конкурентным ингибированием адгезии патогенов, прямым антимикробным действием органических кислот, бактерицидных веществ. Эпителиальный эффект осуществляется за счет повышения секреции муцина, секреторного IgA, укрепления межклеточных контактов. Иммунный эффект определяется синтезом противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-12, ИФН- γ), модуляцией активности дендритных клеток и моноцитов [5, 6].

Пробиотики делятся на поли- и монокомпонентные, комбинированные (синбиотики) и генно-инженерные (рекомбинантные).

Пробиотические дозы обычно представляются в колониеобразующих единицах (КОЕ): 1 живая бактерия — 1 КОЕ. Успешные результаты применения пробиотиков в клинических испытаниях достигнуты с дозами 10^7 – 10^{11} КОЕ/сут. Для некоторых штаммов минимальная доза составляет 10^9 КОЕ, что считается необходимым минимальным количеством бактерий в добавках [32].

Все пробиотические штаммы разделяют на три группы: кисломолочные (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococci L-3*, *B. lactis*), донорские (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescents*, *L. rhamnosus GG*, *L. gassed*, *Enterococci faecium*, *salivarius*) и антагонисты (*Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*) [19]. Кисломолочные штаммы угнетают патогенную флору за счет выработки молочной кислоты. Донорские штаммы обладают способностью временно адгезироваться к слизистой оболочке ЖКТ, при этом нормализуя состав муцинового слоя, модулируя иммунный ответ, конкурируя за места адгезии с условно-патогенной флорой. Антагонисты не являются аутентичной для человека флорой, они проходят по ЖКТ транзитом, не адгезируются на слизистой оболочке, проявляя в просвете кишечника микробный антагонизм с патогенными микроорганизмами. Их выраженный эффект в отношении острых кишечных инфекций (ОКИ) и антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) подтвержден в клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности [33].

Область применения пробиотиков на сегодняшний день достаточно широка: снижение риска инфекций, комплексная терапия аллергических заболеваний, функциональных нарушений ЖКТ, метаболических и обменных расстройств. Эффект многих из них штамм-специфичен [33]. Это позволяет подобрать нужный пробиотик в разных клинических

ситуациях. Современные метаанализы рандомизированных клинических исследований позволили определить эффекты пробиотиков, после чего они заняли прочное место в клинических рекомендациях по лечению целого ряда заболеваний. Для полиштаммовых пробиотиков список показаний к применению может быть расширен, кроме того, отмечается синергичная активность нескольких штаммов по отношению друг к другу.

Наиболее высокий уровень доказательности 1А показан для применения пробиотиков при ОКИ и ААД [32, 34]. Утвержден перечень рекомендованных для применения при ОКИ (*L. rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *E. faecium SF68* + *B. longum BB46*, *B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) и ААД (*Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) пробиотических штаммов.

Пробиотики широко применяются для лечения и профилактики ААД, в том числе наиболее тяжелой из них, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* [34, 35]. Использование пробиотиков с первого дня приема антибиотиков значительно уменьшает риск развития клостридиальной-ассоциированной диареи. Пробиотики также используются в комплексной терапии клостридиальной диареи (уровень доказательности II, *Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *E. faecium SF68*).

По заключению консенсуса Маастрихт V (Флоренция) по ведению больных с инфекцией *Helicobacter pylori*, применение пре- и пробиотиков увеличивает эффективность и уменьшает выраженность побочных эффектов от эрадикационной терапии (уровень доказательности у взрослых и детей II, пробиотические штаммы *L. casei*, *E. faecium SF68* + *B. longum BB46*, *L. bulgaricum* + *Str. thermophilus TH4*, *L. reuteri*) [34, 36].

Пребиотик лактулоза давно используется для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии — уровень доказательности у взрослых I–II [33].

Пробиотики (VSL#3: 1 штамм *Str. thermophilus TH4*, 4 штамма *Lactobacillus* spp. и 3 штамма *Bifidobacterium* spp.) применяются также в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника (уровень доказательности у взрослых II–III, у детей — II), для достижения ремиссии легкого и среднетяжелого язвенного колита, но эффективность их при болезни Крона не доказана [33].

Интересны данные об использовании пробиотиков в комплексной терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) (уровень доказательности III, штаммы *L. rhamnosus GG*, *L. casei DN-114 001*, *L. acidophilus*, *B. lactis BB12*, *L. plantarum LP01*) — наблюдалось уменьшение тяжести и средней продолжительности эпизода ОРИ, частоты использования антибиотиков [33, 37].

Данные о применении пробиотиков в терапии функциональных расстройств ЖКТ, сопровождаемых абдоминальной болью, демонстрируют высоко доказательную (уровень 1) эффективность терапии колики новорожденных (*L. reuteri DSM 17938*, *B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) и меньшую (2а) — в терапии СРК (*B. lactis BB12* + *Str. thermophilus TH4*) [33, 34, 38].

Большинство исследований указывают на уменьшение степени абдоминального метеоризма, улучшение качества жизни пациентов с СРК.

Высокоэффективны пробиотики в лечении лактазной недостаточности (уровень доказательности I, штаммы *L. delbrueckii bulgaricus*, *Str. thermophilus TH4*) за счет улучшения всасывания углеводов и уменьшения клинических симптомов непереносимости лактозы [33].

Существуют многочисленные свидетельства эффективности пробиотической терапии при atopическом дерматите (уровень доказательности II), неалкогольной жировой болезни печени (уровень доказательности III), послеоперационном сепсисе (уровень доказательности I), бактериальном вагинозе, кариесе, а также при профилактике atopического дерматита у новорожденных. Всемирная аллергологическая организация рекомендовала применение пробиотиков во время беременности, грудного вскармливания и отъема от груди в семьях с высоким риском аллергических заболеваний [33, 34, 38].

Активно обсуждается в последнее время метаболическое действие пробиотиков. Обнаружены особенности кишечного микробиома при ожирении: увеличение количества *Firmicutes* и снижение числа *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. В исследовании, проведенном в 2010 г. в США, показана четкая корреляция между распространенностью применения антибактериальных препаратов и ожирения в популяции. Дестабилизация микробиома вследствие антибиотикотерапии может приводить к изменению пищевого поведения. Пре- и пробиотики используются в комплексной терапии метаболического синдрома и его проявлений — избытка массы тела, СД 2 типа и дислипидемии [33].

Еще одним компонентом, способным благотворно и многогранно воздействовать на организм человека, являются пребиотики — неперевариваемые пищевые волокна. Они не подвергаются расщеплению в верхних отделах пищеварительного тракта, а ферментируются микробиотой в толстой кишке, избирательно стимулируя рост и метаболическую активность одной или нескольких групп бактерий (лактобактерий, бифидобактерий) с образованием КЖК. К числу популярных пребиотиков относят ряд соединений, включающих неперевариваемые олигосахариды (прежде всего олигофруктозу), обладающих бифидогенным действием.

Высокоэффективным пробиотиком нового поколения на российском фармацевтическом рынке является препарат Необиотик Лактобаланс® Бэби [39]. В состав Необиотик Лактобаланс Бэби входят следующие пробиотические микроорганизмы: *L. rhamnosus* CBT LR5, *L. plantarum* CBT LP3, *B. infantis* CBT BT1, *B. longum* CBT BG7, *B. bifidum* CBT BF3, *B. breve* CBT BR3 — и пребиотический комплекс фруктоолигосахаридов. Доза пробиотического комплекса — 1×10^9 .

Пробиотические микроорганизмы высокой степени безопасности сохраняют стабильность в течение всего срока годности, устойчивы при комнатной температуре, не требуют хранения в холодильнике. Необиотик Лактобаланс Бэби не содержит искусственные консерванты и красители, лактозу, глютен и желатин животного происхождения, производные молока и казеина, что значительно расширяет возможности его применения в комплексной терапии детей со многими гастроинтестинальными заболеваниями: различными энтеропатиями — дисахаридазной недостаточностью, целиакией, пищевой аллергией.

Применяется в качестве биологически активной добавки к пище (источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий) и фруктоолигосахаридов) в терапии и профилактике различных патологических состояний:

- при функциональных нарушениях (коликах, запорах, диарее);

- для снижения риска диареи (жидкого стула), вызванной вирусными или бактериальными инфекциями ЖКТ (включая ротавирусную инфекцию);
- для предотвращения нарушений и нормализации кишечной микрофлоры во время и после антибактериальной терапии;
- для поддержания и укрепления иммунитета (снижения частоты инфекционных заболеваний);
- при смене климата;
- для профилактики atopического дерматита у детей и уменьшения риска возможных аллергических состояний.

С учетом свойств бифидо- и лактобактерий, входящих в состав пробиотика, Необиотик Лактобаланс Бэби рекомендован детям из группы риска после преждевременных родов, кесарева сечения, при позднем прикладывании к груди, прекращении грудного вскармливания и переходе на искусственное вскармливание, введении прикорма; при неблагоприятном течении периода новорожденности, при длительном пребывании в родильном доме или стационаре; при прорезывании зубов.

Инновационная запатентованная технология двойной оболочки повышает выживаемость бактерий в 100 раз, что позволяет длительное время сохранять бифидо- и лактобактерии, которые чувствительны к факторам внешней и внутренней среды и могут легко подвергаться воздействию при производстве, хранении и приеме препарата. Внешний слой оболочки — гидроколлоидная полисахаридная матрица, она защищает молочнокислые бактерии от влаги, тепла и механического давления в процессе производства, хранения и перемещения.

Внутренний слой оболочки, состоящий из белков и пептидов, защищает лакто- и бифидобактерии от желудочного сока и желчных солей в желудке и двенадцатиперстной кишке, обеспечивая их гарантированную доставку в тонкий кишечник. При попадании в кишку с нейтральной средой активизируется pH-зависимый механизм освобождения, и бактерии высвобождаются, чтобы размножиться, прикрепляться к стенкам кишечника и создавать колонии. Технология двойной оболочки позволяет не только защитить пробиотические микроорганизмы, но и прицельно доставить их в максимальной концентрации в полость толстой кишки, где и осуществляется большинство их биологических эффектов.

Необиотик Лактобаланс Бэби применяется у детей с первых месяцев жизни до 12 лет по 1 саше в день во время приема пищи. Содержимое одного саше можно развести в негорячих (температура не выше 35 °С) напитках (воде, молоке, соке) или добавить в детское питание. Детям старше 12 лет и взрослым — по 2 саше в день во время приема пищи. Минимальная рекомендуемая продолжительность приема — 10 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день использование комплексных пре- и полипробиотических средств (таких как Необиотик Лактобаланс Бэби) позволяет значительно увеличить эффективность терапии и профилактики многих соматических и инфекционных заболеваний в детской практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захарова И.Н., Бережная И.В., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Дедикова О.В., Кольцов К.А. Пробиотики при респираторных заболеваниях: есть ли пути взаимодействия и перспективы применения? Медицинский совет.

- 2019; 2: 173–82. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Dediikova O.V., Koltsov K.A. Probiotics in the management of respiratory diseases: ways of interaction and therapeutic perspectives. Medical Council. 2019; 2: 173–82. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-173-182

2. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers*. 2015; 3(1-2): e982426. DOI: 10.4161/21688370.2014.982426
3. Maldonado-Contreras A.L., McCormick B.A. Intestinal epithelial cells and their role in innate mucosal immunity. *Cell Tissue Res*. 2011; 343(1): 5–12. DOI: 10.1007/s00441-010-1082-5
4. Boltin D., Perets T.T., Vilkin A., Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease, an update. *J. Clin. Gastroenterol*. 2013; 47(2): 106–11. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182688e73
5. Бовбель И.Э. Современные представления о микробиоте кишечника и возможности эффективного применения пробиотиков в практике врача-педиатра. *Медицинские новости*. 2017; 2: 25–31. [Bovbel I.E. Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice. *Medical News*. 2017; 2: 25–31. (in Russian)]
6. Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* и *GG Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018; 11: 175–80. [Gorelov A.V., Kanner E.V., Maximov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. Intestinal microbiota: updated evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium longum* in pediatric practice. *Medical Council*. 2018; 11: 175–80. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-175-180
7. NIH Human Microbiome Project. URL: <https://www.hmpdacc.org/> (дата обращения — 15.02.2020).
8. Microbiota. URL: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/ru/mikrobiota/> (дата обращения — 15.02.2020).
9. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–80. DOI: 10.1038/nature09944
10. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep*. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129
11. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2012; 17(1): 2–11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
12. Hu J., Nomura Y., Bashir A., Fernandez-Hernandez H., Itzkowitz S., Pei Z. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One*. 2013; 8(11): e78257. DOI: 10.1371/journal.pone.0078257
13. Kalliomaki M., Collado M., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87(3): 534–8. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534
14. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107(26): 11971–5. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
15. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011; 17(6): 478–82. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
16. Penders J., Vink C., Driessen C., London N., Thijs C., Stobberingh E.E. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breastfed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol. Lett*. 2005; 243(1): 141–7. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.11.052
17. Shiozaki A., Yoneda S., Yoneda N., Yonezawa R., Matsubayashi T., Seo G. et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111374. DOI: 10.1371/journal.pone.0111374
18. Chu D., Ma J., Prince A., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med*. 2017; 23(3): 314–26. DOI: 10.1038/nm.4272
19. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil. Steril*. 2015; 104(6): 1358–63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
20. Fouhy F., Guinane C., Hussey S., Wall R., Ryan C.A., Dempsey E.M. et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012; 56(11): 5811–20. DOI: 10.1128/aac.00789-12
21. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host. Microbe*. 2015; 17(6): 852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012
22. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F., Tyson J.E. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic. *J. Pediatr*. 2009; 155(6): 823–8.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.05.012
23. Labus J.S., Hollister E.B., Jacobs J., Kirbach K., Oezguen N., Gupta A. et al. Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2017; 5(1): 49. DOI: 10.1186/s40168-017-0260-z
24. Lane E.R., Zisman T.L., Suskind D.L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J. Inflamm. Res*. 2017; 10: 63–73. DOI: 10.2147/JIR.S116088
25. Vrakas S., Mountzouris K.C., Michalopoulos G., Karamanolis G., Papatheodoridis G., Tzathas C. et al. Intestinal bacteria composition and translocation of bacteria in inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170034. DOI: 10.1371/journal.pone.0170034
26. Ипатов М.Г., Шумилов П.В., Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Мухина Ю.Г., Потатов А.С. Особенности пристеночной микрофлоры у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и ее клиническое значение. *Вопросы детской диетологии*. 2010; 8(5): 5–9. [Ipatova M.G., Shumilov P.V., Kafarskaya L.I., Shkoporov A.N., Mukhina Yu.G., Potapov A.S. Specific features of parietal microflora in children with inflammatory bowel disease and its clinical significance. *Problems of Pediatric Nutrition*. 2010; 8(5): 5–9. (in Russian)]
27. Abrahamsson T., Jakobsson H., Andersson A., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 129(2): 434–40.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.025
28. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosch D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med*. 2016; 22(10): 1187–91. DOI: 10.1038/nm.4176
29. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser*. 2017; 88: 95–105. DOI: 10.1159/000455217
30. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(44): 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101
31. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. URL: <http://www.un.org/youthenvoy/2013/09/fao-food-and-agriculture-organization-of-the-united-nations/> (дата обращения — 15.02.2020).
32. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. 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. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
33. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. WGO Practice Guideline — Probiotics and prebiotics. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/> (дата обращения — 15.02.2020).
34. Корниченко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2015; 9: 52–61. [Kornichenko E.A., Mazankova L.N., Gorelov A.V., Shikh E.V., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A. Application of probiotics in pediatrics: analysis of their therapeutic and preventive effect from the point of view of evidence-based medicine. *Lechaschi Vrach*. 2015; 9: 52–61. (in Russian)]
35. Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile* associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gen. Med*. 2016; 9: 27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
36. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
37. Hao Q., Lu Z., Dong B.R., Huang C.Q., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections (review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011; 9: CD006895. DOI: 10.1002/14651858
38. Плоскирева А.А. У каждого штамма свой эффект, или Предназначение пробиотиков. *Участковый педиатр*. 2018; 2: 16–17. [Ploskireva A.A. Each strain has its own effect, or Mission of probiotics. *Local Paediatrician*. 2018; 2: 16–17. (in Russian)]
39. Инструкция к применению «Необиотик Лактобаланс Беби». URL: https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_98625.htm (дата обращения — 15.02.2020). [Instructions for use of Neobiotic Lactobalance Baby. URL: https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_98625.htm (access date: 15/02/2020). (in Russian)]

Поступила / Received: 02.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 27.04.2020

Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения

Е.Б. Храмова¹, Е.В. Левитина¹, Е.С. Романенко², С.Н. Супрунец¹, Е.Ю. Гуркина³, А.Ю. Кучкина¹

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

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

³ Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: описать особенности дифференциальной диагностики гипофосфатазии с рахитоподобными заболеваниями на примере нескольких клинических случаев.

Основные положения. Причиной гипофосфатазии является снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), приводящее к поражению всех органов и тканей различной степени тяжести с многообразными проявлениями. Неспецифическая клиническая картина редкого наследственного метаболического заболевания, низкая осведомленность врачей о проблеме определяют трудности диагностики гипофосфатазии. Единственный метод патогенетического лечения гипофосфатазии — пожизненная ферментная заместительная терапия препаратом асфотаза альфа. В статье приведены клинические случаи перинатальной (более тяжелой) и детской формы заболевания.

Заключение. Наличие гипофосфатазии следует проверять у всех пациентов с признаками гипоминерализации костей в сочетании с полиорганными нарушениями и/или судорожным синдромом, патологией зубочелюстного аппарата и снижением активности ЩФ. Важно отметить, что показатели активности ЩФ имеют возрастные особенности, следовательно, лечащий врач должен убедиться, что сообщаемые лабораторией результаты отражают нормальный для пациента конкретного возраста уровень ЩФ.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, метаболические заболевания, дети, асфотаза альфа.

Вклад авторов: Храмова Е.Б. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Левитина Е.В., Романенко Е.С. — обследование и лечение пациентов, написание текста рукописи; Супрунец С.Н., Гуркина Е.Ю. — обследование и лечение пациентов; Кучкина А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Для цитирования: Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С., Супрунец С.Н., Гуркина Е.Ю., Кучкина А.Ю. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. Докт.Ру. 2020; 19(3): 35–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? Clinical Observation

E.B. Khramova¹, E.V. Levitina¹, E.S. Romanenko², S.N. Suprunets¹, E.Yu. Gurkina³, A.Yu. Kuchkina¹

¹ Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

² South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

³ Institute of Perinatology and Paediatrics at Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Objective of the Paper: to describe peculiarities of differential diagnosis of hypophosphatasia and rickets-like diseases as exemplified by a number of case reports.

Key Points. Hypophosphatasia is caused by reduction in alkaline phosphatase (AP) activity, leading to various damages to all organs and tissues with multiple manifestations. Non-specific clinical presentation of this rare inherited metabolic disorder and poor awareness of doctors make hypophosphatasia diagnosis quite difficult. The only nosotropic therapy for hypophosphatasia is life-long enzyme replacement therapy with asfotase alfa. The article describes case reports of perinatal (most severe) and paediatric disease variants.

Храмова Елена Борисовна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8968-3925>. E-mail: doctor.khramova@gmail.com

Левитина Елена Владиславовна — профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2553-7552>. E-mail: 401261@mail.ru

(Окончание на с. 36.)



Conclusion. Hypophosphatasia should be tested in all patients with signs of bone hypomineralisation in combination with multisystem disorders and/or paroxysmal syndrome, dentofacial pathologies and reduced AP activity. It should be noted that AP activity criteria are age-dependant; therefore, an attending physician should make sure that lab results correlate with the normal AP value for the corresponding age.
Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, metabolic disorders, children, asfotase alfa.

Contribution: Khramova, E.B. — article composition; review of critically important material; manuscript preparation; approval of the manuscript for publication; Levitina, E.V., Romanenko, E.S. — patient examination and management; manuscript preparation; Suprunets, S.N., Gurkina, E.Yu. — patient examination and management; Kuchkina, A.Yu. — thematic publications reviewing, manuscript preparation.

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

For citation: Khramova E.B., Levitina E.V., Romanenko E.S., Suprunets S.N., Gurkina E.Yu., Kuchkina A.Yu. Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? Clinical Observation. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 35–39. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

ВВЕДЕНИЕ

В отечественных и зарубежных научных публикациях подробно описаны классификация, разнообразие клинических симптомов, принципы лабораторной диагностики и результаты молекулярно-генетических исследований при гипофосфатазии [1–4]. Очевидно, что гипофосфатазия является прогрессирующим наследственным метаболическим заболеванием, вызванным дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ), который возникает из-за мутации в гене *ALPL*, картированном на 1 хромосоме (1p36.12), кодирующем изофермент тканенеспецифичной ЩФ (ТНЩФ).

Патогенез гипофосфатазии достаточно хорошо изучен. В норме фермент ТНЩФ непосредственно влияет на отщепление фосфатной группы от неорганического пирофосфата, высвобождающийся неорганический фосфат связывается с кальцием, формируя кристаллы гидроксиапатита, необходимые для минерализации костного матрикса. В результате дефицита активности ТНЩФ неорганический пирофосфат не расщепляется и кристаллы гидроксиапатита не образуются, что, безусловно, приводит к нарушению минерализации костной ткани. В свою очередь, накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, это вызывает нефрокальциноз или становится причиной артрита [5].

Еще одной крайне важной функцией ТНЩФ является отщепление фосфора от пиридоксаль-5-фосфата, что делает возможным проникновение пиридоксаля через клеточные мембраны в ЦНС, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу. Вновь образованный пиридоксаль-5-фосфат выступает в роли кофактора многих нейротрансмиттеров, а его дефицит в ЦНС приводит к развитию пиридоксин-зависимых судорог [6].

В зависимости от возраста дебюта гипофосфатазии выделяют перинатальную форму (появление симптомов уже внутриутробно или сразу после рождения); младенческую, или инфантильную (появление симптомов в первые 6 месяцев жизни); детскую и взрослую формы (появление клинических симптомов соответственно до 18 лет и позже). Форма заболе-

вания во многом определяет и тяжесть его течения — от 100% летальной (в отсутствие терапии) перинатальной формы до относительно легкого течения при взрослой форме.

Тяжелые формы гипофосфатазии развиваются, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL*. ЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому некоторые гетерозиготные мутации могут снижать активность всего гомодимера, приводя к доминантно негативному эффекту. Вследствие этого наличие мутации даже в одной аллели может провоцировать развитие заболевания.

У носителей одинаковой мутации в семье возможна различная степень тяжести заболевания, что указывает на наличие модулирующих факторов.

В некоторых случаях гипофосфатазии не удается обнаружить мутации в гене *ALPL*, поэтому для верификации диагноза ведущими критериями являются клинические признаки заболевания и снижение активности ЩФ ниже нормы для данного возраста и пола [7].

Единственный метод патогенетического лечения гипофосфатазии — пожизненная ферментная заместительная терапия препаратом асфотаза альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин ЩФ. По данным литературы, применение асфотазы альфа при перинатальной форме гипофосфатазии способствует лучшей выживаемости пациентов по сравнению с таковой в группе контроля: 95% против 42% в возрасте 1 года, 84% против 27% в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$ в модели Каплана — Мейера, оценивающей долю пациентов, проживших какое-либо время после приема некоего лекарственного препарата) [7].

Приводим описание клинических случаев гипофосфатазии у детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик 4. переведен из ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) в отделение патологии новорожденных ГБУЗ ТО ОКБ № 2 (г. Тюмень) в возрасте 5 дней с диагнозом: *Транзиторное тахипноэ у новорожденного. Врожденный порок разви-*

Романенко Екатерина Станиславовна — доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУВО ЮУГМУ Минздрава России, к. м. н., доцент. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1256-3578>. E-mail: rkv201068@yandex.ru

Супрунец Светлана Николаевна — доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, к. м. н., доцент. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8597-1857>. E-mail: suprunets.s@gmail.com

Гуркина Елена Юрьевна — к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе Детского лечебно-реабилитационного комплекса Клиники Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5797-8611>. E-mail: gurkina_eyu@almazovcentre.ru

Кучкина Александра Юрьевна — ординатор кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1973-2434>. E-mail: kuchkina94@gmail.com
(Окончание. Начало см. на с. 35.)

тия — дефект костей черепа, аплазия теменных и височных костей. Гипофосфатазия? — для верификации диагноза и определения тактики терапии.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок родился от первых самостоятельных родов в сроке 38,3 недели, в головном предлежании, с оценкой по шкале Апгар 7–7 баллов. При рождении масса тела — 3570 г, длина — 54 см, окружность головы — 35 см, окружность грудной клетки — 34 см.

При УЗИ плода в сроке 29,6 недели диагностирована гипоплазия костей носа. При рождении обращали на себя внимание скелетные диспропорции, укорочение и деформация конечностей; грудная клетка уплощена, отсутствуют кости мозгового черепа (мембранозный череп). Через 2 часа после рождения отмечено тахипноэ, потребовавшее кратковременной респираторной поддержки.

На момент поступления в отделение патологии новорожденных состояние ребенка среднетяжелое, сознание ясное. Конечности укорочены, деформированы за счет внутритрубноых переломов трубчатых костей, мембранозный череп, грудная клетка уплощена, обе половины грудной клетки симметрично участвуют в акте дыхания. Респираторных нарушений нет, частота дыхательных движений — 42 в мин. Сатурация кислородом — 98%. Диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, снижена двигательная активность. ЧСС — 148 в мин. Вскармливание грудное, объем питания по возрасту, усваивает.

Наиболее значимые для диагностики заболевания результаты обследования

Уровень фосфора — 2,21 ммоль/л (норма — 1,45–2,16 ммоль/л), кальция общего — 2,36 ммоль/л (норма — 2,2–2,5 ммоль/л), ЩФ — 28 Ед/л (норма — 53–128 Ед/л). Отмечаются стойкое повышение содержания фосфора и снижение уровня ЩФ в динамике, нарастание концентрации кальция в сыворотке до 3,1 ммоль/л, ионизированного кальция — до 1,7 ммоль/л. Содержание паратормона, витамина D — в пределах референсных интервалов.

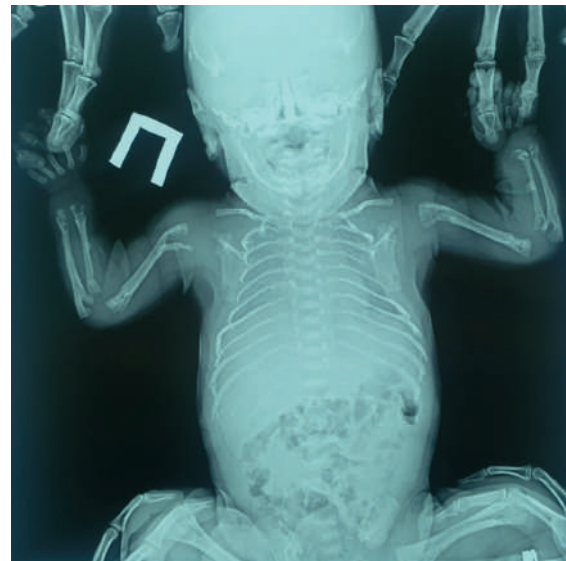
Рентгенография костей скелета: лобная кость представлена двумя пластинами, две пластины височных костей, множественные переломы ребер с обеих сторон, перелом грудинной трети правой ключицы без смещения, переломы дистальной и проксимальной трети плечевой, лучевой и локтевой кости справа и слева, переломы проксимального и дистального метаэпифиза обеих костей правой и левой голени. Деформированные седалищные кости, крылья и тело подвздошных костей. Трубчатые кости деформированы, со слабой периостальной костной реакцией, с грубой кистовидной перестройкой структуры. Ростковые зоны костей не определяются (рис. 1).

Пациенту выполнено молекулярно-генетическое исследование (метод секвенирования нового поколения и секвенирование по Сэнгеру), выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.1171delC в 10 экзоне гена *ALPL* (chr1:g.21902393AC>A; rs779683021) в гетерозиготном состоянии, также вариант нуклеотидной последовательности в 5 экзоне с.314C>T (chr1:g.21889619C>A; rs768348242) в гетерозиготном состоянии.

На основании клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования верифицирован диагноз: Гипофосфатазия, перинатальная форма. Аплазия теменных костей, гипоплазия лобных, височных и затылочных костей. Множественные патологические переломы трубчатых костей, ребер, ключиц.

При обследовании матери пациента определен низкий уровень ЩФ — 32 Ед/л, аналогично и у отца — 20 Ед/л (норма —

Рис. 1. Рентгенография костей скелета и черепа пациента Ч. Фото авторов
Fig. 1. X-ray images of skeleton and skull bones (patient Ch.) Courtesy of authors



40–150 Ед/л). Родители не имеют клинических проявлений метаболического заболевания, брак не родственник.

При молекулярно-генетическом обследовании матери пробанда выявлен патогенный вариант с.1171delC (p.Arg391ValfsTer12) в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*; у отца пробанда найден, вероятно, патогенный вариант с.302A>G (p.Ala105Val) в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*.

Обследование ребенка и родителей выполнялось в генетической лаборатории сектора клинико-генетических исследований Организационно-методического отдела по медицинской реабилитации ГБУЗ «Городская больница № 40» (начальник сектора — к. б. н. Готов О.С.), г. Санкт-Петербург.

Пациенту назначена фермент-заместительная терапия препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю, переносит терапию удовлетворительно, нежелательные явления не отмечаются. Продолжено динамическое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка У. с 5 месяцев наблюдалась у невролога с мышечной слабостью, проходила курсы массажа и физиотерапии с незначительным положительным эффектом. Из анамнеза жизни: голову удерживает с 3 месяцев, сидит с 10 месяцев, ползает с 12 месяцев, ходит с поддержкой с 1 года 3 месяцев, к 18 месяцам ходит самостоятельно неуверенно, балансируя.

В связи с отставанием в формировании статико-моторных функций на фоне умеренной мышечной гипотонии с целью исключения рахитоподобного заболевания в возрасте 1 года 2 месяцев впервые определено содержание ЩФ: оно оказалось сниженным до 98 Ед/л (при норме 156–369 Ед/л). Повторно обследована в 1 год 5 месяцев: уровень ЩФ — 102 Ед/л (норма — 108–317 Ед/л), кальций общего — 2,7 ммоль/л (норма — 1,9–2,6 ммоль/л), кальций ионизированного — 1,33 ммоль/л (норма — 1,12–1,32 ммоль/л), фосфора — 1,9 ммоль/л (норма — 1,29–2,26 ммоль/л), 25(OH)D — 50 нг/мл (норма — 30–70 нг/мл), пиридоксина — 18,8 мкг/л (норма — 2,2–27,9 мкг/л), остеокальцина — 46,4 нг/мл (норма — 8,4–33,9 нг/мл).

Рентгенография трубчатых костей, кистей рук с захватом лучезапястных суставов: отставание костного возраста на один эпикризный срок с нарушением порядка окостенения, определяются псевдоэпифизы пястных костей, умеренный остеопороз костей голени. УЗИ органов мочевой системы: утолщение паренхимы почек, большое количество мелкодисперсной взвеси в просвете мочевого пузыря.

Ребенку выполнено молекулярно-генетическое исследование — выявлен вариант нуклеотидной последовательности g.21902399del в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии (исследование производилось в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, заведующий лабораторией — к. б. н. Савостьянов К.В.). При обследовании родителей аналогичная мутация найдена у матери ребенка. Таким образом, у пациентки У. диагностирована гипофосфатазия, детская форма.

При осмотре в возрасте 2 лет 5 месяцев сохранялись умеренное снижение мышечного тонуса, неуверенная ходьба, незначительная деформация черепа. Ребенок не бегает, быстро устает, может подниматься по лестнице с поддержкой. Улучшилась мелкая моторика — берет в руку карандаш, стала работать с мелкими предметами.

Речь практически отсутствует, общается с помощью мимики, жестов, ведет за руку. Игровая деятельность не развита, активной сюжетной игры нет, иногда эпизоды вокальных реакций с эмоциональной окраской. Общение не активное, обычно играет одна, реагирует на контакты с близкими людьми, со сверстниками в игру не вступает. Инструкции понимает избирательно, большинство выполняет, чаще действует по подражанию.

Получает симптоматическую терапию. Решение вопроса о назначении фермент-заместительной терапии — при ухудшении состояния в динамике. Прогноз для жизни благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

На момент обращения к детскому эндокринологу *пациент Р.* (возраст — 6 лет 4 месяца) и *пациент А.* (возраст — 1 год) имели однотипные жалобы: раннее выпадение молочных зубов без резорбции корня, быстрая утомляемость.

Данные анамнеза жизни и заболевания пациента Р.: ребенок от первой беременности, срочных оперативных родов (ягодичное предлежание плода). Масса при рождении — 3490 г, длина — 51 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 8–8 баллов. С возраста 1 месяца ребенок наблюдался ортопедом по поводу дисплазии тазобедренных суставов. С 12 месяцев у мальчика стали выпадать молочные зубы, появились боли в конечностях и быстрая утомляемость, неустойчивая походка и частые падения. Осмотрен стоматологом в возрасте 13 месяцев, заключение: *Генерализованный пародонтит тяжелой степени.* В течение второго года жизни продолжалась потеря молочных зубов (*рис. 2*).

К четырем годам пациент неоднократно перенес двусторонний экссудативный средний отит, имел двустороннюю кондуктивную тугоухость 1-й степени, хронический аденоидит. У ребенка сохранялись боли в конечностях, неустойчивая походка и частые падения, сформировалось нарушение осанки.

В 2018 г. в семье родился второй мальчик. Пациент А. от второй беременности, вторых срочных самостоятельных родов, масса тела — 3240 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. С возраста 1 месяца ребенок наблюдается по поводу врожденного

Рис. 2. Выпадение зубов без резорбции корня у пациента Р. в возрасте 2 лет. Фото авторов
Fig. 2. Dedentition without root blunting in patient R. (2 years old). Courtesy of authors



стридора. По данным медицинской документации, в возрасте 3 месяцев у младенца диагностирован рахит легкой степени, назначены курс общего массажа и прием витамина D в дозе 3000 МЕ/сут в течение 1 месяца.

В 11 месяцев ребенок упал с высоты собственного роста, при этом у него выпали 2 нижних резца. Родители обратились к детскому эндокринологу для исключения наследственного заболевания у детей.

Пациентам выполнено комплексное обследование в рамках дифференциальной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, основные результаты представлены в *таблице*.

У матери пробандов уровень ЩФ — от 28,4 до 36 Ед/л (норма — 30–120 Ед/л), молекулярно-генетический анализ: методом прямого секвенирования определен вариант нуклеотидной последовательности c.662delG, p.Gly221Valf*56 в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. У отца пробандов концентрация ЩФ — 38 Ед/л (норма — 53–128 Ед/л), молекулярно-генетический анализ: методом прямого секвенирования выявлен вариант нуклеотидной последовательности c.571G>A, p.Glu191Lys в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. Родители пациентов Р. и А. не имеют клинических проявлений гипофосфатазии. Брак не родственник.

Больным Р. и А. рекомендовано проведение фермент-заместительной терапии препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг/кг массы тела путем подкожной инъекции 3 раза в неделю пожизненно. Продолжено динамическое наблюдение. Прогноз для жизни благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика перинатальной формы гипофосфатазии не представляет особых затруднений. Наличие множественных внутриутробных переломов, деформации скелета, гипоминерализации костей, пиридоксин-зависимых судорог, дыхательной недостаточности и гипоплазии легких в сочетании с низким уровнем ЩФ при нормальных значениях паратгормона, витамина D, нормальном или повышенном уровне кальция в крови позволяют верифицировать диагноз, исключить другие формы хондродисплазий и несовершенный остеогенез.

Определение низкого уровня ЩФ будет отправной точкой в дифференциальной диагностике младенческой и детской форм гипофосфатазии с другими вариантами рахитоподобных заболеваний. Следует помнить, что преждевременное выпадение молочных зубов иногда является первым и даже

**Результаты обследования пациентов Р. и А.,
имеющие непосредственное отношение к диагностике заболевания**
Examination results of patients R. and A. directly related to diagnosis

Пациент Р., возраст — 6 лет 4 месяца / Patient R., 6 years 4 months	Пациент А., возраст — 1 год / Patient A., 1 year old
<i>Уровень щелочной фосфатазы в динамике / Alkaline phosphatase dynamics</i>	
От 28,7 до 33,7 Ед/л (норма — 93–309 Ед/л) / 28.7 to 33.7 U/L (normal value: 93–309 U/L)	От 37,2 до 43 Ед/л (норма — 48–406 Ед/л) / 37.2 to 43 U/L (normal value: 48–406 U/L)
<i>Рентгенография трубчатых костей / Long bone X-ray</i>	
Размытые зоны минерализации, расширение метафизарных зон, грубый трабекулярный рисунок диафизарных отделов / Unclear mineralisation areas, extended metaphyseal zones, coarse trabecular pattern in diaphyseal sections	Варусная деформация большеберцовых костей, гипоминерализация костей / Varus tibia deformation, bone hypomineralisation
<i>Молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования / DNA testing: direct sequencing</i>	
Вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, р.Glu191Lys в гетерозиготном состоянии в 6 экзоне гена <i>ALPL</i> . Вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, р.Gly221Valf*56 в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне гена <i>ALPL</i> Nucleotide sequence с.571G>A, р.Glu191Lys in heterozygous state in exon 6 of <i>ALPL</i> . Nucleotide sequence с.662delG, р.Gly221Valf*56 in heterozygous state in exon 7 of <i>ALPL</i>	Вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, р.Glu191Lys в гетерозиготном состоянии в 6 экзоне гена <i>ALPL</i> . Вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, р.Gly221Valf*56 в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне гена <i>ALPL</i> Nucleotide sequence с.571G>A, р.Glu191Lys in heterozygous state in exon 6 of <i>ALPL</i> . Nucleotide sequence с.662delG, р.Gly221Valf*56 in heterozygous state in exon 7 of <i>ALPL</i> .
<i>Диагноз / Diagnosis</i>	
Гипофосфатазия, детская форма. Преждевременное выпадение зубов. Плоско-вальгусная установка стоп. Нарушение осанки. Остеопороз / Hypophosphatasia, paediatric variant. Premature dedentition. Valgus feet. Postural disorder. Osteoporosis	Гипофосфатазия, детская форма. Преждевременное выпадение зубов. Варусная деформация нижних конечностей. Плоско-вальгусная установка стоп / Hypophosphatasia, paediatric variant. Premature dedentition. Varus deformation in lower extremities. Valgus feet

единственным признаком гипофосфатазии. При этом выпадение зубов происходит без рассасывания корня, сопровождается уменьшением высоты альвеолярной кости и расширением корневых каналов.

Непрогрессирующая проксимальная миопатия может быть ранним признаком гипофосфатазии. Считается, что симптомы могут возникать в результате повышения уровня пиррофосфата или из-за других, пока неизвестных факторов, которые способны ингибировать мышечную функцию. У детей с гипофосфатазией может быть «утиная» (ковыляющая) и замедленная походка [5].

В описанных клинических случаях 2 и 3 признаки гипофосфатазии определялись уже в первом полугодии жизни, в дальнейшем появлялись новые симптомы, однако верифи-

кация диагноза произошла только в дошкольном возрасте. Нельзя исключить наличие младенческой формы заболевания в этих случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует обратить внимание врачей на обязательную оценку уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) как основополагающего лабораторного теста для подтверждения диагноза гипофосфатазии при дифференциальной диагностике метаболических заболеваний костей. Важно отметить, что показатели активности ЩФ имеют возрастные особенности, следовательно, лечащий врач должен убедиться, что сообщаемые лабораторией результаты отражают нормальный для пациента конкретного возраста уровень ЩФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martos-Moreno G.Á., Calzada J., Couce M.L., Argente J. Hypophosphatasia: clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An. Pediatr. (Barc.)*. 2018; 88(6): 356.e1–11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.06.004
- Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R., Liese J., Argente J., Martos-Moreno G.Á. et al. Natural history of perinatal and infantile hypophosphatasia: a retrospective study. *J. Pediatr.* 2019; 209: 116–24.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049
- Millan J.L., Whyte M.P. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif. Tissue Int.* 2016; 98(4): 398–416. DOI: 10.1007/s00223-015-0079-1
- Мокина А.В., Храмова Е.Б., Чуфаровская А.А. Трудный диагноз: гипофосфатазия. *Университетская медицина Урала*. 2016; 2(1): 88–92. [Mokina A.V., Khramova E.B., Chufarovskaya A.A. Difficult diagnosis: hypophosphatasia. *Ural University Medicine*. 2016; 2(1): 88–92. (in Russian)]
- Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с гипофосфатазией. М.; 2015. 47 с. [Federal clinical guidelines (protocol) for the provision of medical care to patients with hypophosphatasia. М.; 2015. 47 p. (in Russian)]
- Whyte M.P. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12(4): 233–46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Маргиева Т.В., Вишнёва Е.А., Яхьяева Г.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6): 539–43. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V., Margieva T.V., Vishneva E.A., Yahyayeva G.T. Clinical recommendations to the diagnosis and treatment of hypophosphatasia in children. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(6): 539–43. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665

Поступила / Received: 10.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.04.2020



Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей

Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, П.П. Терешков

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить уровень эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) у детей с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы (КБА и НБА).

Дизайн: одномоментное исследование.

Материалы и методы. Проведено обследование 71 ребенка с БА (37 детей со среднетяжелым и 34 с тяжелым течением болезни), включавшее анализ анамнеза, клинический осмотр, определение количества эозинофилов в периферической крови, уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е, спирометрию. Средний возраст пациентов — $9,0 \pm 2,5$ года. Концентрацию VEGF-A измеряли в двух независимых выборках: с удовлетворительным контролем БА ($n = 26$) и с НБА ($n = 25$).

Результаты. При среднетяжелой БА концентрация VEGF-A выше в 1,4 раза у пациентов с неконтролируемым течением заболевания, чем у больных с хорошим контролем. Отмечено увеличение уровня VEGF-A в 1,8 раза ($p < 0,05$) при тяжелой НБА в сравнении с таковым при КБА, что предполагает инициацию его синтеза у детей с длительным хроническим воспалением дыхательных путей и, несомненно, демонстрирует его включение в процессы ремоделирования, наиболее выраженные при неконтролируемом варианте БА. Анализ взаимоотношений VEGF-A с показателями легочной вентиляции выявил значимую умеренной силы отрицательную связь с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($r_s = -0,34$) и форсированной жизненной емкостью легких ($r_s = -0,51$) при тяжелой НБА ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, характеризующих VEGF-A как биомаркер ангиогенеза в ремоделировании бронхов. Это позволяет рассматривать его в качестве потенциальной терапевтической мишени при разработке антиангиогенных препаратов для контроля БА.

Ключевые слова: эндотелиальный фактор роста сосудов, бронхиальная астма, дети.

Вклад авторов: Потапова Н.Л. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Гаймоленко И.Н. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Терешков П.П. — лабораторное исследование, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Терешков П.П. Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 40–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-40-43



Role of Endothelial Growth Factor in Bronchial Asthma Control in Children

N.L. Potapova, I.N. Gaymoleno, P.P. Tereshkov

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 39A Gorky Str., Chita, Russian Federation 672000

ABSTRACT

Study Objective: to study vascular endothelial growth factor (VEGF-A) levels in children with controlled and uncontrolled bronchial asthma (CBA and UBA).

Study Design: cross-sectional study.

Materials and Methods. 71 children with BA were examined (37 children with moderate and 34 children with severe BA); examination included history analysis, clinical examination, measurement of eosinophils in peripheral blood, total plasma IgE, spirometry. The mean age of patients was 9.0 ± 2.5 years old. VEGF-A concentration was measured in two independent samplings: with satisfactory BA control ($n = 26$) and UBA ($n = 25$).

Study Results. In moderate BA, VEGF-A concentration was 1.4-times higher in uncontrolled BA than in patients with satisfactory control. 1.8-times increase in VEGF-A concentration ($p < 0.05$) was noted in severe UBA as compared to CBA; it assumes VEGF-A synthesis initiation in children with long-term chronic respiratory inflammation and demonstrates its involvement in remodelling processes which are most prominent in uncontrolled BA. Interrelation analysis of VEGF-A and pulmonary ventilation indicators revealed significant moderate negative relation with forced expiratory volume during first second ($r_s = -0.34$) and forced vital respiratory capacity ($r_s = -0.51$) in severe UBA ($p < 0.05$).

Conclusion. Our results correlate with results of other studies where VEGF-A was treated as angiogenesis marker in bronchial remodelling. It allows assuming that it is a potential therapeutic target in development of antiangiogenics to control BA.

Keywords: vascular endothelial growth factor, bronchial asthma, children.

Потапова Наталья Леонидовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7460-4199. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Гаймоленко Инесса Никандровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7875-0742. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-5230>. E-mail: ingaim@mail.ru

Терешков Павел Петрович — к. м. н., старший научный сотрудник НИИ медицинской экологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 5228-8808. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>. E-mail: tpp69156@mail.ru

Contribution: Potapova, N.L. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing; Gaymolenko, I.N. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Tereshkov, P.P. — lab tests, data analysis and interpretation.

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

For citation: Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Tereshkov P.P. Role of Endothelial Growth Factor in Bronchial Asthma Control in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 40–43. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-40-43

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы накоплено немало сведений о причинах неконтролируемого течения бронхиальной астмы (БА). Приоритетными направлениями в современной диагностике и терапии БА являются поиск и выделение биомаркеров аллергического воспаления и ремоделирования дыхательных путей [1, 2].

Репозиция внеклеточного матрикса дыхательных путей приводит к изменению архитектуры стенки бронхов и прогрессирующему снижению вентиляционной функции легких. Время развития ремоделирования (до, параллельно или после манифестации заболевания), его темпы, факторы, определяющие выраженность деструктуризации бронхиальной стенки, освещены во многих клинических исследованиях [3–5]. Установлено, что ремоделирование характеризуется сложными механизмами эпителиально-мезенхимального перехода, гиперплазии гладкомышечных элементов, развития новых сосудов.

Активация эндотелиальных клеток, включающихся в ангиогенез, контролируется факторами роста, в частности фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF-A). В результате действия проангиогенных факторов образуется новая капиллярная сеть, что приводит к усилению механизма обструкции за счет нарастания отека и гиперсекреции слизи в дыхательных путях [6–8].

Получены данные о взаимосвязи уровня VEGF-A с нарушением бронхиальной проходимости и степенью контроля над заболеванием. Однако на настоящий момент мало данных о статусе VEGF-A при контролируемом и неконтролируемом течении БА [5, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение концентрации VEGF-A при контролируемом (КБА) и неконтролируемом течении БА (НБА) у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 71 ребенка с верифицированным диагнозом БА: 37 детей со среднетяжелым и 34 с тяжелым течением болезни.

Одномоментное исследование уровня VEGF-A проводилось с учетом наличия контроля заболевания в двух независимых выборках: I группа — 26 детей с КБА, II группа — 25 пациентов с НБА. Сравнивали больных КБА и НБА отдельно в группах среднетяжелого и тяжелого течения БА. Соотношение среднетяжелая/тяжелая БА в группе I составило 17/9, в группе II — 11/14 ($p > 0,05$). Соотношение мальчиков и девочек значимо не различалось, средний возраст пациентов — $9,0 \pm 2,5$ года. Диагноз БА установлен, согласно клиническим рекомендациям, отечественным согласительным документам [10].

Исследование проведено в 2014–2015 гг. Участников отбирали в отделении пульмонологии Краевой детской клинической больницы г. Читы (главный врач — Комаров В.В.) при поступлении на лечение по поводу обострения.

Критериями включения явились:

- возраст пациентов от 1 до 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия пациентов старше 15 лет, у детей до 15 лет — согласия родителей.

Критерии невключения:

- интеркуррентные воспалительные заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- врожденные аномалии развития легких;
- тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы.

Критерий исключения: отказ родителей или пациентов от участия в исследовании.

Протокол исследования включал стандартное клинико-лабораторное обследование с оценкой основных вентиляционных параметров: объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), скоростных потоков на уровне крупных, средних и мелких бронхов ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$). Лабораторно определена концентрация VEGF-A.

Этическая экспертиза: исследование организовано в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г. с поправками 2011 г.) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации». Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel с использованием методов непараметрического анализа. Для количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й процентиля. Для всех видов анализа статистическую значимость различий констатировали при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным данным, контроль астмы складывается из двух параметров: текущий клинический контроль симптомов и будущие риски неблагоприятного исхода заболевания [10, 11]. НБА диагностируют при недостаточном контроле симптомов заболевания и/или частых обострениях (≥ 2 раз в год), когда требуется прием оральных кортикостероидов, или при тяжелых обострениях (≥ 1 раз в год) и необходимости госпитализации [11].

В соответствии с современными рекомендациями, оценка степени контроля проводится за последние 4 недели; меньший срок (1–2 недели) не является достоверным, так как может включать в себя симптомы будущего обострения [11].

Краткая клинико-anamnestическая характеристика пациентов групп I и II представлена в *таблице*.

Следует отметить, что значимых различий по возрасту не было, хотя наметилась тенденция к отсутствию контроля среди детей среднего и старшего школьного возраста как при среднетяжелой, так и при тяжелой БА — 8 (72,7%) и 8 (57,1%) соответственно.

Длительность заболевания 5 лет и более превалировала у детей с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой аст-

мой: 7 (28%) против 3 (11,5%) в группе КБА. Более ранняя манифестация тяжелой НБА у 8 (57,1%) больных сочеталась с длительностью заболевания более 5 лет. Целевые показатели хорошего контроля имели место у 21 (80%) пациента, наблюдаемого по поводу БА в течение 1–5 лет.

Значимость наследственного анамнеза подтверждается наличием atopических заболеваний у родственников при неудовлетворительном контроле среднетяжелой астмы у каждого пятого пациента. Отягощенная наследственность по обеим родственным линиям отмечалась у 7 (50%) детей с неудовлетворительным контролем тяжелой БА и лишь у 2 (22,2%) обследуемых с тяжелой КБА.

В раннем возрасте у детей с тяжелой НБА чаще наблюдалось wheezing («свистящее» дыхание) (1–2 раза в месяц), связанное или не связанное с ОРВИ: 6 (42,9%) случаев против 3 (33,3%) в группе тяжелой КБА ($p > 0,05$). Дневные и ночные симптомы заболевания провоцировались комплексом триггеров: более трети больных тяжелой НБА (78,6%) и 54,5% со среднетяжелой реагировали на физическую нагрузку, аллергены и респираторную вирусную инфекцию. В структуре аллергенов при потере контроля над заболеванием в основном встречалась поливалентная сенсибилизация ($n = 7$, 28%).

Содержание общего сывороточного IgE превышало референсные значения при тяжелой и среднетяжелой НБА: 215,5 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 53,65–845,5 МЕ/мл) и 187,5 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 92,4–360,5 МЕ/мл) соответственно. В группах КБА уровни IgE составили 105,5 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 33,26–496,5 МЕ/мл) и 93,4 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 32,3–462,9 МЕ/мл) соответственно.

В исследовании D. Lo и соавт. (2019) рекомендуется проводить КТ детям с длительным тяжелым течением БА в связи с вероятностью формирования структурных изменений в легких [12]. В нашем исследовании признаки гиперинфляции легочной ткани с неравномерностью вентиляции зарегистрированы только у 7 (28%) пациентов с неудовлетворительным контролем симптомов астмы, у остальных фиксировались признаки усиления легочного рисунка и гиперинфляции. Тяжелое течение БА сопровождалось признаками гиперинфляции при рентгенологическом обследовании у 8 (57,1%) детей с отсутствием контроля и только у 3 (33,3%) с хорошим контролем тяжелой астмы, неравномерность вентиляции описана у 5 (35,7%) из них.

Для оценки вентиляционных нарушений были выбраны показатели ОФV₁ и ФЖЕЛ. Известно, что снижение ФЖЕЛ

Таблица / Table

Клиническая характеристика пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы (КБА и НБА)
Clinical profile of patients with controlled and uncontrolled bronchial asthma (CBA and UBA)

Показатели / Parameters	Среднетяжелая БА / Moderate BA (n = 28)		Тяжелая БА / Severe BA (n = 23)	
	КБА / CBA (n = 17)	НБА / UBA (n = 11)	КБА / CBA (n = 9)	НБА / UBA (n = 14)
Мальчики/девочки, n (%) / Boys/ girls, n (%)	8 (47,0)/9 (53,0)	5 (45,5)/6 (54,5)	4 (44,4)/5 (55,6)	6 (42,9)/8 (57,1)
Возраст, годы (Me; 25–75) / Age, years (IU; 25–75)	8,0 (7,0–9,0)	10,0 (8,0–11,0)	8,0 (6,0–11,0)	10,5 (4,25–13,0)
Возраст дебюта БА, годы (Me; 25–75) / Age of BA onset, years (IU; 25–75)	5,0 (5,0–8,0)	5,0 (4,0–6,0)	6,0 (4,0–7,0)	4,0 (2,0–5,0)
Длительность БА, годы (Me; 25–75) / BA duration, years (IU; 25–75)	3,0 (1,0–8,5)	3,0 (2,0–3,5)	4,0 (2,0–6,5)	5,5 (2,25–7,75)
Атопический дерматит, n (%) / Atopic dermatitis, n (%)	4 (23,5)	3 (27,3)	1 (11,1)	2 (14,3)
Аллергический ринит, n (%) / Allergic rhinitis, n (%)	5 (29,4)	5 (45,5)	4 (44,4)	7 (50,0)
Острые респираторные вирусные заболевания, количество случаев в месяц (Me; 25–75) / Acute respiratory viral infections, episodes/ month (IU; 25–75)	1,0 (0–1,0)	1,0 (0,25–1,0)	0,5 (0,5–1,0)	1,0 (1,0–1,5)
Мультитриггерный характер бронхообструктивного синдрома, n (%) / Multi-trigger character of bronchial syndrome, n (%)	7 (41,2)	6 (54,5)	6 (66,7)	11 (78,6)
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % (Me; 25–75) / Forced expiratory volume during first second, % (IU; 25–75)	67 (54,0–74,0)	61,0 (51,25–72,5)	71,0 (41,0–83,0)	60,0 (47,0–67,0)
Форсированная жизненная емкость легких, % (Me; 25–75) / Forced vital respiratory capacity, % (IU; 25–75)	73,0 (56,5–74,5)	71,0 (59,5–76,5)	62,0 (37,0–89,0)	65,0 (63,0–74,0)
Салметерол + флутиказон, n (%) / Salmeterol + fluticasone, n (%)	7 (41,2)	6 (54,5)	6 (66,7)	14 (100,0)
Беклометазона дипропионат, n (%) / Beclomethasone dipropionate, n (%)	10 (58,8)	5 (45,5)	3 (33,3)	0
Фактор роста эндотелия сосудов, пг/мл (Me; 25–75) / Vascular endothelial growth factor, pg/mL (IU; 25–75)	51,6 (35,9–67,9)	71,4 (52,9–89,3)	73,3(55,7–94,8)	128,7 (121,9–156,7)*

* Отличие от группы тяжелой контролируемой бронхиальной астмы по критерию Манна — Уитни статистически значимо ($p < 0,05$).

* Difference from severe controlled bronchial asthma group under Mann-Whitney test is statistically significant ($p < 0.05$).

может отражать наличие воздушных «ловушек», имеющих обратную корреляцию с остаточным объемом легких и демонстрирующих феномен гиперинфляции. Высокая степень периферического сопротивления может быть обусловлена выраженными изменениями дыхательных путей вследствие субэпителиального фиброза, отека и гиперплазии гладкомышечных элементов [13]. У детей с отсутствием контроля при среднетяжелой и тяжелой астме мы наблюдаем более низкие показатели ОФВ₁, что подтверждает тяжесть течения заболевания и прогрессирующие изменения вентиляционной функции легких. Параметры ФЖЕЛ практически одинаковы вне зависимости от степени контроля (см. табл.).

Определение концентрации VEGF-A имеет существенное значение для пациентов с плохим контролем заболевания или его отсутствием. Заметим, что значимость данного показателя обусловлена формированием некапиллярной сети в стенке бронха за счет гипоксии, особенно выраженной при тяжелом течении астмы.

При среднетяжелой БА концентрация VEGF-A выше в 1,4 раза у пациентов с неконтролируемым течением заболевания, чем у больных с хорошим контролем. Отмечено увеличение уровня VEGF-A в 1,8 раза ($p < 0,05$) при тяжелой НБА в сравнении с таковым при КБА, что предполагает инициацию его синтеза у детей с длительным хроническим воспалением дыхательных путей и, несомненно, демонстрирует его включение в процессы ремоделирования, наиболее выраженные при неконтролируемом варианте БА.

Анализ взаимоотношений уровня VEGF-A с показателями легочной вентиляции выявил значимую умеренной силы отрицательную связь с ОФВ₁ ($r_s = -0,34$) и ФЖЕЛ ($r_s = -0,51$) при тяжелой НБА ($p < 0,05$), что подтверждается данными о тесной взаимосвязи гиперплазии гладкомышечных элементов с повышенной васкуляризацией [17].

Таким образом, мы установили, что концентрация VEGF-A выше у пациентов с отсутствием контроля заболевания, а это предполагает его вклад в процессы ремоделирования при БА [9]. Полученный вывод дополняется сведениями о взаимосвязи VEGF-A со снижением параметров легочной вентиляции при отсутствии целевого уровня контроля БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение уровня фактора ангиогенеза (VEGF-A) у детей при контролируемом и неконтролируемом течении бронхиальной астмы (БА) представляется нам очень важным. Неоваскуляризация усугубляет аномальную перестройку стенки бронха, а также увеличивает трансмиграцию клеток, участвующих в реализации аллергического воспаления в тканях, через эндотелий, создавая таким образом предпосылки для воспаления. В связи с этим с практической точки зрения VEGF-A можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень при разработке антиангиогенных препаратов для контроля БА. Однако в исследовании присутствуют ограничения, в частности небольшие размеры выборки, что обуславливает необходимость продолжения изучения данного вопроса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянников Н.В., Белевич О.А., Зинченко Л.М., Козлова Е.А. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы. Вестн. современной клинической медицины. 2019; 12(4): 63–8. [Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zinchenko L.M., Kozlova E.A. New opportunities in achievement control over the course of severe bronchial asthma. Bull. of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12(4): 63–8. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68
2. Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. Clin. Exp. Allergy. 2017; 47(2): 148–60. DOI: 10.1111/cea.12881
3. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Эндотелиальная дисфункция и обструктивная патология легких. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016; 102(12): 1420–32. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Endothelial dysfunction and obstructive lung pathology. Russian Journal of Physiology. 2016; 102(12): 1420–32. (in Russian)]
4. Лебедево А.А., Семерник О.Е., Аванесян А.А. Роль фактора роста эндотелия сосудов в генезе хронического аллергического воспаления у детей с бронхиальной астмой. Журн. фундаментальной медицины и биологии. 2014; 3: 24–8. [Lebedevko A.A., Semernik O.E., Avanesyan A.A. The role of vascular endothelial growth factor in genesis of allergic inflammation in children with asthma. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2014; 3: 24–8. (in Russian)]
5. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. Cell Tissue Res. 2017; 367(3): 551–69. DOI:10.1007/s00441-016-2566-8
6. Lee H.Y., Min K.H., Lee S.M., Lee J.E., Rhee C.K. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in young male asthma patients. Korean J. Intern. Med. 2017; 32(2): 295–301. DOI: 10.3904/kjim.2014.242
7. Zou H., Fang Q.H., Ma Y.M., Wang X.Y. Analysis of growth factors in serum and induced sputum from patients with asthma. Exp. Ther. Med. 2014; 8(2): 573–8. DOI: 10.3892/etm.2014.1759
8. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir. Res. 2017; 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1
9. Kim J.H. Serum vascular endothelial growth factor as a marker of asthma exacerbation. Korean J. Intern. Med. 2017; 32(2): 258–60. DOI: 10.3904/kjim.2017.066
10. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [State Program “Bronchial asthma in children. Management and prevention strategy.” M.: Original Market; 2017. 160 p. (in Russian)]
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. URL: www.ginasthma.com (дата обращения — 15.02.2020).
12. Lo D., Maniyar A., Gupta S., Gaillard E. High prevalence of bronchiectasis on chest CT in a selected cohort of children with severe Asthma. BMC Pulm. Med. 2019; 19(1): 136. DOI: 10.1186/s12890-019-0900-0
13. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклосонида в терапии бронхиальной астмы. Мед. совет. 2017; 18: 56–60. [Fassakhov R.S. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclosonide in therapy of bronchial asthma. Medical Council. 2017; 18: 56–60. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

Поступила / Received: 26.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 20.01.2020



Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни

В.А. Ревякина, К.С. Мельникова

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: дать краткое описание правил введения прикорма у детей первого года жизни.

Основные положения. Оптимальный возраст ребенка для начала введения прикорма определен международными и национальными рекомендациями большинства стран и составляет 4–6 месяцев с учетом индивидуальных особенностей организма. Отличие современной схемы введения продуктов прикорма заключается в том, что она одинакова для детей на грудном и искусственном вскармливании. От рационального введения прикорма зависит формирование пищевого поведения и пищевого программирования. Для начала введения прикорма следует отдавать предпочтение продуктам детского питания промышленного производства.

Заключение. Организация современного рациона питания ребенка требует учета индивидуальных особенностей нутритивного статуса и состояния его здоровья. Прикорм должен также обеспечить протективный эффект в отношении возникновения различных заболеваний.

Ключевые слова: дети первых лет жизни, рацион питания, прикорм.

Вклад авторов: Ревякина В.А. — подбор и анализ источников по теме статьи, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Мельникова К.С. — подбор и анализ источников по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ревякина В.А., Мельникова К.С. Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 44–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47



Modern Approach to Diet of Infants

V.A. Revyakina, K.S. Melnikova

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 115445

ABSTRACT

Objective of the Review: to briefly describe the rules of supplemental feeding initiation in infants.

Key Points. The optimal age of a child for supplemental feeding initiation has been set by international and national recommendations in a number of countries and is 4–6 months taking into account individual body characteristics. The difference of the modern scheme of supplemental feeding initiation is that it is similar both breast feeding and bottle feeding. Rational supplemental feeding initiation is essential for eating behaviour and food programming. Commercial products are preferable for supplemental feeding initiation.

Conclusion. When organising a diet for a child, it is advisable to take into account individual characteristics of nutritional status and health condition. Supplemental feeding should also ensure protection against various diseases.

Keywords: infants, diet, supplemental feeding.

Contribution: Revyakina, V.A. — selection and analysis of thematic sources; article preparation; approval of the manuscript for publication; Melnikova, K.S. — selection and analysis of thematic sources; manuscript preparation.

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

For citation: Revyakina V.A., Melnikova K.S. Modern Approach to Diet of Infants. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 44–47. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47

Одним из важнейших и наиболее обсуждаемых вопросов в педиатрической клинической практике являются принципы формирования рациона питания у ребенка первого года жизни. Правильное решение данного вопроса имеет большое значение для детей первого года жизни, поскольку рациональное питание в период младенчества и детства определяет гармоничное развитие ребенка, адекватное функционирование иммунной и эндокринной систем, когнитивных функций, профилактику заболеваний и сохранение здоровья в целом [1–3].

Причиной особого интереса к питанию детей раннего возраста послужили в последние годы и новые научные данные.

Так, экспериментальные исследования показали, что процессы, возникающие вследствие количественно или качественно неполноценного питания на ранних стадиях развития, играют важную роль в жизни человека и могут влиять в последующем на формирование алиментарно-зависимых заболеваний [4–7].

Достаточно часто обсуждаются оптимальные сроки введения различных продуктов в рацион питания ребенка. Выбор продуктов и сроки их введения требует особого внимания [8–10]. Это важный период перехода от кормления грудным молоком или смесями для детского питания к блюдам общего стола. Именно в указанный период возможность

Ревякина Вера Афанасьевна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». 115445, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. E-mail: 53356797@mail.ru
Мельникова Ксения Сергеевна — аспирант отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». 115445, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. E-mail: melnikova_ksenya85@bk.ru

грудного молока обеспечивать потребности детского организма в макро- и микронутриентах постепенно снижается.

У ребенка появляются интерес к продуктам, отличным от молока, и способность пережевывать пищу. Он знакомится с новыми продуктами, с новой разнообразной гаммой вкусовых ощущений, ароматов, с новой консистенцией продуктов и блюд. При этом дети на грудном вскармливании легче воспринимают новые продукты и новые вкусы по сравнению с детьми, получавшими искусственное вскармливание. Постепенно прикорм «учит» ребенка есть самостоятельно и переходить к повседневным продуктам [11–13].

Введение прикорма — это важный период формирования вкуса и пищевого поведения, а также время для пищевого программирования: характер питания в критические периоды жизни предопределяет (программирует) особенности метаболизма на протяжении всей последующей жизни.

Пищевое поведение — сложный био- и психосоциальный феномен, связанный с удовлетворением различных потребностей (жизненных, социальных и др.). Поэтому в период введения новых продуктов питания крайне важно предоставлять детям свободу выбора в процессе приема пищи, делать перерывы в кормлении, если ребенок устал, позволять ребенку играть или отвлекаться во время кормления. Возможны некоторые послабления в отношении «любимой» и «нелюбимой» пищи [13–15]. Все это позволит избежать возникновения в раннем возрасте негативного отношения к новой пище. Данные психологические аспекты питания у детей первых лет жизни необходимы для формирования эмоциональной привязанности и доверия к окружающему миру. Воспитание питанием влияет на здоровье в целом и продолжительность жизни [16–20].

Концепция пищевого программирования предполагает, что путем коррекции питания ребенка на первом году жизни можно предупредить развитие различных заболеваний. Роль вскармливания в профилактике многих инфекционных и неинфекционных заболеваний находит все больше подтверждений. Так, разумное введение потенциально аллергенных продуктов у ребенка с атопией может способствовать формированию оральной толерантности. Адекватное введение продуктов прикорма может снизить риск развития аллергических заболеваний, ожирения, СД, целиакии и др.

Согласно современным рекомендациям, прикорм должен вводиться ребенку в возрасте 4–6 месяцев. Данный промежуток времени обозначен как «окно толерантности», или «критическое» окно. В согласительных документах (национальных и международных) в этот период рекомендуется введение прикорма на фоне сохранения грудного вскармливания. Начинать прикорм следует не ранее 17-й и не позднее 26-й недели жизни. Выделение указанных сроков связано с анатомическими и физиологическими особенностями ребенка, а также соответствует современной концепции пищевого программирования.

К этому возрасту пищеварительный тракт становится более зрелым: снижается проницаемость слизистой оболочки, формируется мукозальный иммунитет, созревают пищеварительные ферменты. Наблюдается функциональная зрелость выделительной системы, уже достигнут определенный уровень нервно-психического развития.

К возрасту 4 месяцев ребенок способен проглатывать полужидкую и более густую пищу на фоне угасания «рефлекса выталкивания ложки». Поздний же прикорм (после 6 месяцев) может привести к задержке формирования навыков жевания и глотания густой пищи, дефициту макро- и

микронутриентов, а также высокой антигенной нагрузке вследствие быстрого введения большого набора продуктов. Поэтому сроки и последовательность введения новых продуктов устанавливаются индивидуально для каждого ребенка с учетом особенностей развития пищеварительной системы, уровня обмена веществ, а также особенностей функционирования ЦНС и готовности к восприятию пищи.

Предложенная схема введения продуктов прикорма применима для детей на грудном и на искусственном вскармливании. Современные адаптированные молочные смеси содержат адекватный набор витаминов и минеральных веществ, поэтому нет необходимости в раннем введении продуктов прикорма.

В качестве полноценных продуктов первого прикорма рекомендуются овощное пюре или злаки, которые способны заменить вытесняемый объем грудного молока или молочной смеси. Предложенная схема дает возможность педиатру индивидуально планировать последовательность введения отдельных продуктов и блюд в зависимости от состояния здоровья, нутритивного статуса ребенка и функционального состояния его пищеварительной системы. Так, детям со сниженной массой тела, учащенным стулом в качестве первого основного прикорма целесообразно рекомендовать каши промышленного производства, обогащенные железом, кальцием, цинком, йодом, в то время как при избыточной прибавке в весе или склонности к запорам прикорм целесообразнее начинать с овощного пюре. Еще одной особенностью современной схемы является смещение сроков начала введения мясных продуктов с 7-месячного возраста на 6 месяцев.

К общим правилам введения прикорма относятся следующие.

- Прикорм вводится здоровому малышу. Не нужно вводить прикорм при болезни ребенка.
- Любой продукт необходимо вводить в рацион постепенно, начиная с 1 чайной ложки (начинать нужно с кончика ложки), увеличивая количество в течение нескольких дней. Вводится только один новый вид овощей, или фруктов, или мяса. Если ребенок не воспринимает новый вкус, значит, требуется до 10–15 попыток. Один продукт вводится в течение 7–10 дней.
- Для формирования пищевого поведения и расширения рациона питания нужно давать продукты с разными вкусами: овощи, злаки, фрукты и прочие.
- Начинают всегда с гомогенного (однородного) пюре.
- Следует отдавать предпочтение продуктам промышленного производства, так как они соответствуют строгим гигиеническим требованиям, обладают гарантированным химическим составом.
- Новый продукт вводится в утренние часы (для оценки переносимости).
- Не рекомендуется вводить прикорм в поездке, особенно при смене климата.
- Новый продукт вводится до кормления грудным молоком или смесью. Если ребенку не нравится новый продукт, следует подождать, не настаивать, предложить чуть позже, докормить грудным молоком или смесью.
- Кормить необходимо из ложки, не ранящей нежную полость рта.
- Кормить ребенка следует на его стуле в полусидячем или сидячем положении (зависит от развития и возраста ребенка), не забыв пристегнуть.
- Не надо превышать возрастную норму продукта.
- Вводимый продукт прикорма должен соответствовать возрасту ребенка.

- Перед тем, как давать продукт ребенку, родитель должен попробовать его сам (отдельной чистой ложкой) для исключения испорченности.
- Пища должна быть комнатной температуры — не холодной и не горячей.
- Вводить нужно один продукт за один раз!

В отношении последовательности введения продуктов прикорма существуют различные рекомендации:

- американская школа предлагает мясо, каши, овощи, фрукты, молочные продукты;
- европейская школа, считая фрукты источником повышенного количества сахаров и причиной энтеритов (проблем с тонкой кишкой), рекомендует овощи, каши, мясо, фрукты;
- ВОЗ: овощи, каши и фрукты, мясо;
- российская школа: овощи и фрукты, каши, мясо.

По мнению большинства отечественных педиатров и диетологов, в питании ребенка первого года жизни целесообразно использовать продукты прикорма промышленного производства. У продуктов и блюд промышленного выпуска есть преимущества перед продуктами домашнего приготовления. У них гарантированная безопасность, высокое качество сырья, используемого для производства. Точно гарантирован их состав, степень измельчения оптимальна для ребенка конкретного возраста.

Производство детского питания строго контролируется. Оно не зависит от сезонных колебаний ассортимента фруктов и овощей. Продукты для маленьких детей упаковывают в асептических условиях в герметичную тару, их удобно употреблять и можно долго хранить. Многие продукты и блюда прикорма промышленного производства дополнительно обогащают витаминами, микроэлементами, которые способны корригировать недостаточность микроэлементов, в том числе железа, кальция, витамина С, йода и других, что положительно влияет на состояние здоровья ребенка.

Особое значение в питании детей первого года жизни имеют каши, которые могут быть обогащены витаминами А, С, D, группы В, минералами, микроэлементами, пребиотиками и пробиотиками. По мере роста и развития ребенка продукты и блюда промышленного выпуска постепенно замещаются блюдами, изготовленными дома. И здесь особенно важно запрограммировать «здоровое питание» в семье.

В настоящее время имеется широкий ассортимент детского питания, позволяющий составить разнообразный рацион с учетом индивидуальных особенностей и адекватного формирования вкусовых предпочтений детей. В качестве промышленных продуктов прикорма, разработанных с применением современных технологий, могут быть рекомендованы продукты прикорма ФрутоНяня (компания АО «ПРОГРЕСС»). Они позволяют максимально разнообразить рацион ребенка раннего возраста, при этом гарантированы их сбалансированный состав, безопасность и качество.

К гипоаллергенным продуктам прикорма ФрутоНяня относятся:

- сухие безмолочные каши (рисовая и гречневая);
- однокомпонентные овощные пюре (из брокколи, цветной капусты, кабачков, тыквы);
- сок (из яблок, груш, из яблок и груш);
- фруктовое пюре (из яблок, груш, чернослива);
- мясное пюре (индейка, кролик).

ПРИКОРМ У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Введение продуктов прикорма детям с аллергией имеет свои особенности [21–24]. При наличии аллергии на белки кор-

овьего молока (БКМ) ребенку назначают безмолочную диету и продукты прикорма, не содержащие БКМ (в т. ч. молочные каши, кисломолочные продукты, творог).

Гипоаллергенность — очень важное качество продуктов прикорма. Поскольку высокая распространенность пищевой аллергии отмечается у детей первых двух лет жизни, следует выбирать гипоаллергенные продукты, прошедшие клинические исследования.

Для детей с пищевой аллергией предпочтительны монокомпонентные гипоаллергенные продукты прикорма без соли и сахара, с низким содержанием крахмала. Следует помнить, что раннее введение прикорма в рацион детей с пищевой аллергией чревато нарушением работы ЖКТ, развитием аллергических реакций, а также снижением лактации у матери. Позднее введение может вызвать задержку нервно-психического и физического развития, нарушение формирования пищевых привычек, дефицит микронутриентов. Необходимо следить за тем, чтобы монокомпонентный продукт действительно состоял из одного компонента. Применение монокомпонентного продукта без «балласта» позволяет более точно определить причинно-значимый аллерген и обеспечить полноценное питание больному ребенку.

Первый прикорм — овощное пюре или безмолочную кашу — выбирают в зависимости от нутритивного статуса ребенка и характера стула. Это могут быть монокомпонентные пюре из овощей светлой окраски — кабачков, патиссонов, цветной, белокочанной, брюссельской капусты, брокколи, светлоокрашенной тыквы. При дефиците массы тела в качестве первого прикорма рекомендована безмолочная безглютеновая каша (гречневая, кукурузная, рисовая), после введения которой в полном объеме на следующем этапе вводятся овощи.

Мясное пюре включают в питание ребенка в 5,5–6 месяцев, предпочтение следует отдавать детским мясным консервам из конины, мяса кролика, индейки, свинины. Может быть использовано и пюре домашнего приготовления без бульона.

Первым фруктовым прикормом, который рекомендуется детям с аллергией, является пюре из яблок или груш светлой окраски [21]. Однако следует помнить о том, что у детей даже раннего возраста возможны аллергические реакции на яблоко как первые проявления сенсибилизации к пыльце деревьев.

Из-за раздражающего влияния на ЖКТ введение фруктовых соков детям с аллергией обычно откладывают, особенно при наличии гастроинтестинальных проявлений аллергии. У детей с аллергией во избежание неспецифических реакций на пищу целесообразно использование продуктов прикорма с доказанной гипоаллергенностью.

Исследование моно- и многокомпонентных продуктов прикорма торговой марки ФрутоНяня показало их хорошую переносимость у детей первого года жизни с легкими проявлениями пищевой аллергии. При применении соков из яблок, груш, фруктовых пюре из яблок, груш, чернослива, овощных пюре из цветной капусты, брокколи, тыквы, а также безмолочных сухих каш (рисовой и гречневой), пюре из мяса индейки и из кролика у наблюдаемых детей отсутствовали кожные высыпания и выраженные дисфункции со стороны ЖКТ.

Ни в одном случае не было повышения содержания специфических IgE к белкам цветной капусты, брокколи, тыквы, гречи, чернослива, риса, яблока, груши, мяса кролика, индейки на фоне приема продуктов прикорма, содержащих эти белки, что подтвердило низкую иммуногенность изученных продуктов.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о гипоаллергенности вышеперечисленных продуктов

и возможности использования их в составе лечебных диет пациентов с аллергическими болезнями и в питании детей из групп высокого риска по развитию атопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема введения продуктов прикорма ребенку первого года жизни остается важнейшей и актуальной в педиатрии.

Организация современного рациона питания ребенка требует учета индивидуальных особенностей нутритивного статуса и состояния его здоровья. Прикорм должен также обеспечить протективный эффект в отношении возникновения различных заболеваний. При назначении прикорма необходимо следовать современной схеме, обозначенной в национальных рекомендациях вскармливания детей первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: 2019. 209 с. [National program for infant feeding optimisation in the Russian Federation. M.; 2019. 209 p. (in Russian)]
2. Тутельян В.А., Конь И.Я., ред. Детское питание. Руководство для врачей. М.: МИА; 2017. 784 с. [Tutelyan V.A., Kon I.Ya., eds. Infant food. Manual for medical professionals. M.: MIA; 2017. 784 p. (in Russian)]
3. Герпе Н.А., ред. Педиатрия. Проблемы XXI века. Энциклопедия систем жизнеобеспечения. Современное здравоохранение и педиатрия. Т. 1. М.; 2018. 512 с. [Gerpe N.A., ed. Paediatrics. Problems of XXI century. Life system encyclopaedia. Modern health care and paediatrics. Vol. 1. M.; 2018. 512 p. (in Russian)]
4. Герпе Н.А., ред. Педиатрия. Проблемы XXI века. Энциклопедия систем жизнеобеспечения. Актуальные проблемы педиатрии. Т. 2. М.; 2018. 400 с. [Gerpe N.A., ed. Paediatrics. Problems of XXI century. Life system encyclopaedia. Current issues in paediatrics. Vol. 2. M.; 2018. 400 p. (in Russian)]
5. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N., Fidler Mis N. et al. Complementary Feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64(1): 119–32. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454
6. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., ред. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. М.: МИА; 2015. 720 с. [Borovik T.E., Ladodo K.S., ed. Clinical Paediatric Dietology. Manual for Medical Professionals. Moscow: MIA; 2015. 720 p. (in Russian)]
7. ВОЗ. Электронная библиотека. Фактические данные по деятельности в области питания [eLENA], 2019. URL: <https://www.who.int/elena/ru/> (дата обращения — 15.02.2020). [WHO. E-library. Actual data on alimentation activities [eLENA], 2019. URL: <https://www.who.int/elena/ru/> (access date: 15/02/2020). (in Russian)]
8. Celluzzi A., Masoti F. How our other genome controls our epigenome. *Trends Microbiol.* 2016; 24(10): 777–87. DOI: 10.1016/j.tim.2016.05.005
9. Gensollen T., Blumberg R.S. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(4): 1084–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.011
10. Забуза О.Г., Ахаладзе Н.Г., Вайсерман А.М. Метаболическое программирование: теоретические концепции и экспериментальные доказательства. *Успехи геронтологии.* 2013; 26(2): 212–23. [Zabuga O.G., Akhaladze N.G., Vaiserman A.M. Metabolic programming: theoretical concepts and experimental evidence. *Advances in Gerontology.* 2013; 26(2): 212–23. (in Russian)]
11. Braun K.V., Erler N.S., Kiefte-de Jong J.C., Jaddoe V.W., van den Hooven E.H., Franco O.H. et al. Dietary intake of protein in early childhood is associated with growth trajectories between 1 and 9 years of age. *J. Nutr.* 2016; 146(11): 2361–7. DOI: 10.3945/jn.116.237164
12. Турти Т.В., Беляева И.А., Сновская М.А., Лукоянова О.Л., Зимица Е.П., Бакочич Е.А. и др. Место современных продуктов прикорма в критическом периоде формирования здоровья ребенка. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15(3): 270–5. [Turti T.V., Belyaeva I.A., Snovskaya M.A., Lukoyanova O.L., Zimina E.P., Bakovich E.A. et al. Implication of modern complementary foods in critical period for child health programming. *Pediatric Pharmacology.* 2018; 15(3): 270–5. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1909
13. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Шабалов А.М., Ражева В.А., Гаврина И.А. Прикорм — важная составляющая рациона ребенка: влияние на здоровье и пути оптимизации. *Педиатр.* 2018; 9(2): 22–9. [Bulatova E. M., Bogdanova N.M., Shabalov A.M., Razheva V.A., Gavrina I.A. Complementary food — important components of the child's ration: effects on health and ways of optimization. *Pediatrician.* 2018; 9(2): 22–9. (in Russian)]. DOI: 10.17816/PED9222-29
14. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., ред. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2015. 296 с. [Belmer S.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., eds. Eating behaviour and food programming in children. M.: MEDPRAKTIKA-M; 2015. 296 p. (in Russian)]
15. Дурнева М.Ю. Формирование пищевого поведения: путь от младенчества до подростка. Обзор зарубежных исследований. *Клиническая и специальная психология.* 2015; 4(3): 1–19. [Durneva M.Yu. Development of eating behavior: the way from infancy to adolescence. *Review of foreign studies. Clinical Psychology and Special Education.* 2015; 4(3): 1–19. (in Russian)]. DOI: 10.17759/psyclin.2015040301
16. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Ражева В.А., Гаврина И.А. Роль продуктов прикорма в формировании правильного пищевого поведения у детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии.* 2016; 15(1): 82–6. [Bogdanova N.M., Bulatova Y.M., Razheva V.A., Gavrina I.A. The role of complementary food products in formation of the proper eating behavior in infants. *Current Pediatrics.* 2016; 15(1): 82–6. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1503
17. Бельмер С.В. Частные вопросы пищевого программирования. Фетальное программирование. *Вопросы детской диетологии.* 2016; 14(1): 26–31. [Belmer S.V. Particular issues of nutritional programming: fetal programming. *Problems of Pediatric Nutrition.* 2016; 14(1): 26–31. (in Russian)]
18. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Лукоянова О.Л., Рославцева Е.А. и др. Прикорм. Особенности введения. *Клинические случаи. Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16(4): 303–13. [Skvortsova V.A., Borovik T.E., Bushueva T.V., Zvonkova N.G., Lukoyanova O.L., Roslavtseva E.A. et al. Complementary feeding, peculiarities of introduction. *Clinical cases. Current Pediatrics.* 2017; 16(4): 304–13. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1777
19. Горячева О.А., Алехина О.А., Горячев Д.В. Прикорм. Основные положения. *Практика педиатра.* 2020; 1: 53–5. [Goryacheva O.A., Alekhina O.A., Goryachev D.V. Supplemental feeding. *Key points. Paediatrician Routines.* 2020; 1: 53–5. (in Russian)]
20. Макарова С.Г. Практические рекомендации по введению прикорма. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12(6): 697–704. [Makarova S.G. Practical recommendations on supplemental feeding introduction. *Pediatric Pharmacology.* 2015; 12(6): 697–704. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v12i6.1495
21. Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Сузян Н.Г., Бережная И.В. Современная тактика введения продуктов прикорма: кому? когда? сколько? *Медицинский совет.* 2017; 19: 44–50. [Dmitrieva Y.A., Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Current practice of introduction of complementary feeding products: to Whom? When? How much? *Medical Council.* 2017; 19: 44–50. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-44-50
22. Турти Т.В., Макарова С.Г., Зимица Е.П. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13(6): 52–6. [Turti T.V., Makarova S.G., Zimina E.P. Allergy prevention in children during the introduction of complementary feeding products. *Current Pediatrics.* 2014; 13(6): 52–6. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v13i6.1202
23. Бельмер С.В., Корниенко Е.А. Аллергия и органы пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2017; 3: 24–31. [Belmer S.V., Kornienko E.A. Allergy and the digestive organs in children. *Problems of Pediatric Nutrition.* 2017; 3: 24–31. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-24-31
24. Трусова О.В., Макарова И.В., Камаев А.В., Галенко Л.А. Тактика введения прикорма у детей с атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 59(2): 89–93. [Trusova O.V., Makarova I.V., Kamaev A.V., Galenko L.A. Complementary feeding tactics in infants with atopic dermatitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014; 59(2): 89–93. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 19.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.04.2020



Выбор предпочтительного устройства доставки лекарства у детей с бронхиальной астмой и его роль в достижении контроля над заболеванием

А.В. Камаев, О.В. Трусова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть возможности дозированных аэрозольных (ДАИ) и порошковых индивидуальных ингаляторов в терапии детей с бронхиальной астмой (БА).

Основные положения. Наибольшее значение при ведении пациентов с БА имеет ингаляционная терапия, при этом устройство доставки препарата играет не менее важную роль, чем само лекарственное средство. Разные возрастные периоды, разные возможности выполнения ингаляции больными и разная степень тяжести астмы могут определять максимальную силу инспираторного потока и влиять на выбор между ДАИ или порошковым индивидуальным ингалятором. Появление в практике российских врачей новой формы доставки комбинированного препарата будесонида/формотерола — ДАИ Симбикорт® Рапихалер — позволит персонализировать базисную терапию большого числа больных с учетом индивидуальных потребностей. Адаптированное к навыкам конкретного пациента средство доставки облегчает достижение и долгосрочное удержание контроля над течением БА. В статье также обсуждаются возможности перехода детей с одного средства доставки на другое в зависимости от возраста и периода заболевания.

Заключение. Персонализация терапии, смена устройства доставки и облегчение ингаляции сочетанием ДАИ с клапанным спейсером — важные инструменты построения и поддержания приверженности пациентов к долгосрочному лечению, которое необходимо для минимизации влияния БА на полноценную жизнь ребенка без медицинских ограничений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, базисная терапия, легочная депозиция, контроль, индивидуальный ингалятор.

Вклад авторов: Камаев А.В. — создание концепции, подбор источников, написание части текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Трусова О.В. — написание части текста, редактирование статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Камаев А.В., Трусова О.В. Выбор предпочтительного устройства доставки лекарства у детей с бронхиальной астмой и его роль в достижении контроля над заболеванием. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 48–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-48-52



Selection of a Preferred Drug Delivery Device in Paediatric Patients with Bronchial Asthma and Its Role in Disease Control

A.V. Kamaev, O.V. Trusova

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8 Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation 197022

ABSTRACT

Objective of the Review: to discuss personal aerosol and powder inhalers in management of children with bronchial asthma (BA).

Key Points. Inhalation therapy in BA is of utmost importance; and drug delivery device is of no less significance than the medicine itself. Different age periods, unequal abilities of inhalation by patients and various asthma severity can impact the maximum inspiratory flow and the choice between personal aerosol and powder inhalers. A new delivery device for the budesonide/ formoterol combination – Symbicort® Rapihaler DAI – allows individualising baseline therapy for a number of patients taking into account individual characteristics. A delivery device adapted to an individual patient facilitates attainment and long-term BA management. The article also describes the possibility of transiting children from one delivery device to another, depending on the age and disease stage.

Conclusion. Personalised therapy, change of delivery device and inhalation simplification with valve spacer DAI are important tools in achievement and maintenance of patient adherence to long-term therapy, which is a key to minimise BA impact on full-fledged child life without medical restrictions.

Keywords: bronchial asthma, children, baseline therapy, pulmonary deposition, control, personal inhaler.

Contribution: Kamaev, A.V. — concept, search for sources, partial article preparation; Trusova, O.V. — partial article preparation, article editing.

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

For citation: Kamaev A.V., Trusova O.V. Selection of a Preferred Drug Delivery Device in Paediatric Patients with Bronchial Asthma and Its Role in Disease Control. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 48–52. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-48-52

Камаев Андрей Вячеславович (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: andykat@mail.ru
Трусова Ольга Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии с клиникой имени академика М.В. Чернуорцко ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: o-tru@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) — самое распространенное (5–7% популяции) хроническое пульмонологическое заболевание педиатрической практики, для которого характерны периоды отсутствия клинических проявлений (ремиссии) и выраженной симптоматики (обострений) [1–3]. В настоящее время не предложены способы излечения от БА, однако адекватная базисная терапия позволяет достичь полного контроля над проявлениями заболевания, т. е. стойкой клинико-функциональной ремиссии [2, 3].

Известно, что индивидуальная эффективность базисной терапии при БА определяется не только выбором молекулы лекарственного препарата, но и его депозицией в бронхиальном дереве, т. е. эффективностью устройства доставки [4]. Именно ингаляция при БА остается предпочтительным способом доставки лекарственных средств как в состоянии обострения, так и в случае поддержания ремиссии [5].

Это прямо обусловлено возможностью использования меньших доз препаратов благодаря отсутствию деградации в печени, целенаправленной доставке в очаг воспаления, а также более быстрому и выраженному клиническому эффекту при ингаляциях в сравнении с таковым у перорального, а в некоторых случаях даже и системного введения лекарственных средств [6].

Для обеспечения доставки фармакологических препаратов в дыхательные пути в настоящее время используются различные типы небулайзеров, дозированные аэрозольные (ДАИ) и дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ). Каждое из этих устройств имеет свои преимущества и недостатки.

Опубликованы данные, которые показывают прямую связь ошибок в ингаляционной технике и риска госпитализаций вследствие обострений БА, а также снижения показателей функции легких [7]. Для решения этой проблемы предлагается регулярно оценивать правильность выполнения ингаляции пациентами и, при необходимости, менять устройства доставки препаратов базисной терапии. Разработано множество различных индивидуальных ингаляторов, однако универсальное устройство, которое удовлетворяло бы потребностям всех больных, пока не создано.

Важной особенностью пациентов в педиатрии являются возрастные изменения, определяющие их функциональные возможности, а следовательно, нужны разные устройства доставки, обеспечивающие оптимальную бронхиальную депозицию препаратов в разные возрастные периоды. Кроме того, имеет значение и период заболевания: при обострении БА функциональные возможности (координация и сила вдоха) дыхательной системы могут быть нарушены, поэтому во время приступов предпочтительно использование небулайзера.

Первым ингаляционным устройством индивидуального применения, предложенным еще в 1956 году, был ДАИ [8]. Его ключевыми характеристиками стали простота в применении, относительно низкая стоимость изготовления и широкие возможности по наполнению различными лекарственными субстанциями в виде аэрозолей. В дальнейшем эта форма доставки подвергалась значительным изменениям: от газа носителя (смена фреона на гидрофлюороалкан) до непосредственно способа активации распыления (ДАИ, активируемые вдохом), однако многие годы именно ДАИ остаются наиболее массовыми ингаляторами для пациентов с БА.

Известным ограничением в применении ДАИ является необходимость координации продолжительного вдоха с активацией выброса препарата из устройства дозирования [9, 10]. Одним из удачных вариантов преодоления этой проблемы может быть использование ДАИ в комбинации

со спейсером. Спейсер позволяет продлить существование аэрозольного облака и обеспечить попадание его в дыхательные пути за несколько вдохов.

Обычные возражения против использования спейсеров — увеличение стоимости и снижение портативности ДАИ. В то же время в педиатрической практике из-за риска неудовлетворительной доставки препарата в дыхательные пути при неверном использовании ДАИ спейсеры необходимы. Для средств базисной терапии, которые чаще применяются в домашних условиях, портативность ингалятора не является определяющим критерием. Показано, что при плохой ингаляционной технике (резком коротком вдохе, нарушении координации вдоха и выпуска лекарства из ДАИ) спейсер позволяет увеличить и биодоступность, и легочную депозицию лекарственного препарата более чем в 1,5 раза и достичь требуемой терапевтической эффективности [11].

Наряду с использованием спейсеров альтернативой ДАИ, призванной решить проблемы эффективности этого класса устройств доставки, являются ДПИ. Особенности данной группы устройств — активация вдохом (отсутствие необходимости координации), большая легочная депозиция лекарственного средства при технически верной ингаляции и возможность учета использованных доз. Один из наиболее изученных и широко используемых ДПИ — Турбухалер® [12]. Именно Турбухалер обладает большим внутренним сопротивлением ингалятора, что позволяет создавать гарантированно мелкодисперсную воздушно-порошковую смесь при должном усилии вдоха со стороны пациента, а также уникальной системой внутренних каналов, которые создают особый турбулентный поток лекарства, увеличивая тем самым его депозицию в средних и мелких отделах бронхиального дерева [13].

Эта комбинация свойств устройства доставки с длительно действующим бронходилататором (формотеролом) и ингаляционным ГКС (иГКС) (будесонидом) позволила препарату Симбикорт Турбухалер получить широкое распространение в педиатрической пульмонологической практике в качестве средства базисной терапии детей старше 6 лет со среднетяжелой и тяжелой формами БА [14]. В то же время у практикующих врачей вызывала опасение возможность создания сильного инспираторного потока при использовании ДПИ с высоким внутренним сопротивлением у особых подгрупп пациентов: детей младшего возраста, больных с крайне тяжелым течением БА, с ожирением [14–16].

Появление известной комбинации иГКС будесонида и длительно действующего β_2 -агониста формотерола в новой форме доставки — ДАИ — позволило обеспечить персонализированный подход к выбору ингалятора для пациентов всех возрастных групп с учетом индивидуальных функциональных особенностей респираторной системы.

Регистрации новой лекарственной формы предшествовали обширные клинические исследования, основанные на принципах доказательной медицины. В работе А.Н. Могице и соавт. показано статистически значимое улучшение показателя утренней пиковой скорости выдоха у пациентов 6–12 лет, использовавших в течение 12 недель ДАИ с будесонидом/формотеролом 80/4,5 мкг 2 раза в день, в сравнении с результатами детей, пользовавшихся ДАИ с будесонидом 200 мкг 2 раза в день [17].

В более продолжительном исследовании длительностью 26 недель авторы оценивали частоту нежелательных явлений и изменения на ЭКГ, в ЧСС, показателях глюкозы и калия в сыворотке крови у больных, применявших ДАИ с будесонидом/формотеролом 320/9 мкг/сут либо только с будесонидом

400 мкг/сут [18]. Различия между группами в отношении безопасности обоих режимов терапии не обнаружены.

Вторичными конечными точками протокола были изменения функции легких и качества жизни, связанного со здоровьем. Выявлены значимые преимущества использования ДАИ с формотеролом/будесонидом перед монотерапией иГКС в той же дозировке.

Основные исследования применения будесонида/формотерола в форме ДАИ в педиатрической практике объединила программа CHASE (Childhood Asthma Safety and Efficacy — Эффективность и безопасность при детской астме). Завершающий протокол этой программы CHASE 3 включил 881 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет с установленным не менее 6 месяцев назад диагнозом БА. Участникам требовалась терапия средними дозами иГКС, но они не достигали контроля БА при таком лечении [19]. Активная терапия продолжалась 12 недель, пациентов разделили на три группы: получавшие будесонид/формотерол 320/18 мкг/сут, будесонид/формотерол 320/9 мкг/сут и только будесонид 320 мкг/сут.

Показана большая эффективность комбинированной терапии в отношении прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, увеличения средней объемной скорости выдоха 25–75% и пиковой скорости выдоха у больных, применявших будесонид/формотерол 320/18 мкг/сут.

В отношении частоты обострений БА, потребности в системных стероидах и смене базисной терапии, а также во внеплановых ингаляциях β_2 -адреномиметиков отмечалось преимущество в группах комбинированного лечения, однако различия не достигли статистической значимости. Значимый рост качества жизни пациентов, обусловленного здоровьем, наблюдался во всех группах без заметных различий [19].

Ответ на увеличение объема базисной терапии (добавление длительно действующих β_2 -агонистов) у пациентов, не достигающих контроля БА на фоне монотерапии средними дозами иГКС, может различаться [20]. При этом причинами неполного ответа могут выступать как характеристики самого пациента (комплаенс, обучаемость, функциональная состоятельность вдоха, коморбидность, возраст), так и свойства предлагаемого ингалятора (требуемый инспираторный поток, последовательность действий для активации ингалятора, возможность использования спейсера для облегчения маневра).

В связи с этим появление в практике российских детских пульмонологов новой формы доставки комбинированного препарата будесонида/формотерола — ДАИ Симбикорт Рапихалер в дозировках 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг — увеличит число больных, у которых применение данного лекарственного средства поможет достичь контроля над течением БА.

Аэрозольная форма доставки препарата позволяет более строго контролировать размер частиц итоговой смеси, которая попадает с током воздуха в дыхательные пути. Исследования на каскадном импакторе Андерсена подтвердили, что на протяжении всего цикла использования ДАИ (с первых до последних доз) большая часть аэрозоля содержит частицы аэродинамическим диаметром 3–5 микрон, оптимальные для осаждения в мелких бронхах — основной зоне воспалительного процесса при БА [21]. В исследовании показана воспроизводимость результатов для случайных образцов ингаляторов из шести различных партий, полученных из торговой сети; сделан вывод о соответствии продукта требованиям актуальных производственных и фармакологических стандартов.

Несмотря на то что Рапихалер относится к группе ДАИ, особенностью этого устройства доставки является наличие преимуществ, характерных для ранее обсужденных ДПИ.

Так, на верхней части ингалятора размещен интервальный счетчик доз, который позволяет значительно повысить комплаенс. Известно, что многие пользователи ДАИ испытывают трудности с оценкой числа неиспользованных доз и иногда продолжают пользоваться ингалятором, когда в нем уже нет лекарственного препарата [22].

Отсутствие базисной терапии прямо ведет к потере контроля БА, повышению риска госпитализаций и прогрессирующему снижению функции легких [23]. Наоборот, своевременное уведомление о необходимости замены ингалятора — наличие на шкале счетчика выделенной красной зоны — позволит избежать перерывов в базисной терапии и повысит ее эффективность.

Важным преимуществом Рапихалера также является особое устройство защитного колпачка мундштука, которое предотвращает непреднамеренную активацию ингалятора и необоснованный расход лекарственного средства. Эта особенность может быть актуальной при транспортировке препарата.

Таким образом, целевыми группами при выборе именно формы ДАИ для доставки будесонида/формотерола будут дети со среднетяжелым и тяжелым течением БА в возрасте старше 6, но младше 12 лет, у которых отмечаются ограничения инспираторного потока; пациенты с избыточной массой тела, для которых усиленный вдох, ключевой для извлечения лекарства из Турбухалера, может представлять трудности; и больные, предпочитающие использование ДАИ со спейсером в силу наработанных практических навыков.

Отметим, что участие пациента с хроническим заболеванием в выборе устройства доставки — важный компонент долгосрочных партнерских отношений с врачом. Именно такие взаимоотношения позволяют рассчитывать на максимальное следование пациентами назначениям врача и достигать более полного контроля над хроническими заболеваниями без расхода времени врача на дополнительные проверки действий пациента. Наличие выбора между разными формами доставки будесонида/формотерола — Турбухалера (ДПИ) и Рапихалера (ДАИ) — помогает проводить ингаляционную терапию в максимально персонализированном режиме, обеспечивая пациента устройством доставки, отвечающим его респираторным навыкам и возможностям.

Вообще, в педиатрической практике рационально использовать комбинацию различных устройств доставки лекарственных средств при ведении пациентов на разных этапах заболевания. Для периода обострения БА, особенно развившегося на фоне острой респираторной инфекции, практически независимо от возраста больного можно рекомендовать временный его перевод на ингаляционную терапию с помощью небулайзера. В этом случае применяют короткодействующие β -агонисты (сальбутамол или фенотерол), а как противовоспалительный компонент, средство базисной терапии — микронизированную суспензию будесонида (препарат Пульмикорт).

Показано, что ингаляции с помощью небулайзера не только позволяют уверенно доставлять лекарственные средства в дыхательные пути, непосредственно к очагу воспалительного процесса, практически независимо от качества вдоха ребенка, но и обладают дополнительными физиотерапевтическими свойствами (увлажнение, стимуляция дренажа бронхов), особенно полезными при обострении БА на фоне респираторной инфекции [24].

Вне обострения в качестве средства доставки препарата базисной терапии детям дошкольного возраста, страдающим БА, часто рекомендуют ДАИ с клапанным спейсером. Однако у детей до 6-летнего возраста предпочтительна небулайзерная

Предпочтительные средства доставки препаратов базисной терапии (будесонида/формотерола) у пациентов разных возрастных групп и в разные периоды течения бронхиальной астмы (БА)
Preferred baseline therapy delivery devices (for budesonide/ formoterol) in patients from various age groups and at various bronchial asthma (BA) stages

Периоды заболевания / Disease stages	До 6 лет / Below 6 years old	6–11 лет / 6-11 years old	12 лет и старше / 12+ years old
Ремиссия, профилактика обострений / Remission, exacerbation prevention	Будесонид через небулайзер (например, Пульмикорт суспензия) / Nebuliser with budesonide (e.g. Pulmicort® suspension)	Будесонид через небулайзер или Турбухалер (например, Пульмикорт суспензия или Турбухалер) для БА легкой степени тяжести. / Nebuliser with budesonide or Turbuhaler® (e.g. Pulmicort® suspension or Turbuhaler®) in mild BA. Будесонид + формотерол через дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером (например, Симбикорт Рапихалер) для среднетяжелой и тяжелой БА / Budesonide + formoterol in a dosed aerosol inhaler with a spacer (e.g. Symbicort Rapihaler) in moderate and severe BA	Будесонид + формотерол через дозированный порошковый ингалятор (например, Симбикорт Турбухалер) / Budesonide + formoterol in a dosed powder inhaler (e.g. Symbicort Turbuhaler)
Лечение обострений / Exacerbation management	Будесонид через небулайзер (например, Пульмикорт суспензия) / Nebuliser with budesonide (e.g. Pulmicort® suspension)		

терапия в связи с трудностями соблюдения техники ингаляций с помощью других устройств [25]. У пациентов в возрасте 6 лет и старше, которым лечащий врач назначил базисную терапию будесонидом/формотеролом, рационально выбрать средство доставки Симбикорт Рапихалер. На этапе создания ингаляционного навыка он может быть использован в комбинации со спейсером, а далее тренированный пациент может выполнять ингаляции непосредственно через ДАИ. Некоторые больные, способные создавать хороший инспираторный поток и четко координировать свои действия во время вдоха лекарственного препарата, уже с 6 лет могут использовать будесонид/формотерол в форме ДПИ — Симбикорт Турбухалер.

Для абсолютного большинства детей с БА в возрасте старше 12 лет создание на вдохе потока, превышающего 60 литров в минуту, не представляет трудности после минимального обучения. У таких больных оптимально применение в качестве средства базисной терапии именно ДПИ в случае выбора лечащим врачом комбинации будесонида/формотерола — препарата Симбикорт Турбухалер.

Важными характеристиками этой формы доставки являются влагоустойчивость, небольшое количество действий для подготовки ингалятора ко вдоху лекарственного средства (актуально при использовании в режиме «по требованию») и высокая мобильность пациента. Зависимость оптимального способа доставки от возраста и фазы течения заболевания на примере пациентов, использующих будесонид/формотерол как средство базисной терапии, представлена в *таблице*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батоjarгалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку бронхиальная астма (БА) — хроническое неизлечимое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, пациенты с персистирующим течением нуждаются в постоянном использовании средств базисной (противовоспалительной) терапии [2, 3]. В зависимости от возраста ребенка и степени его тренированности, а также в зависимости от периода заболевания (обострения или ремиссии) возможности больного по созданию инспираторного потока и по выполнению координированного дыхательного маневра могут различаться. Неудовлетворительный дыхательный маневр существенно снижает эффективность базисной терапии, может приводить к потере контроля над заболеванием, повышать риск обострений БА и госпитализаций [23].

Комбинация будесонида с формотеролом широко применяется в практике педиатрических пульмонологов; появление новой формы доставки — дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со счетчиком доз — позволит максимально индивидуализировать терапию с учетом навыков и функциональных возможностей конкретного пациента.

Персонализация терапии, смена устройства доставки и облегчение ингаляции сочетанием ДАИ с клапанным спейсером — важные инструменты построения и поддержания приверженности пациентов к долгосрочному лечению, которое необходимо для минимизации влияния БА на полноценную жизнь ребенка без медицинских ограничений [26].

- 2016; 61(4): 59–69. [Batozhargalova B.Ts., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61(4): 59–69. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69

2. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update)*. 2019. URL: www.ginasthma.org (дата обращения — 22.02.2020).
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [State Program "Bronchial asthma in children. Management and prevention strategy." M.: Original Market; 2017. 160 p. (in Russian)]
4. Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B., Bosnic-Anticevich S., Carter V., Gruffydd-Jones K. et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5(4): 1071–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.004
5. Al-Jahdali H., Ahmed A., Al-Harbi A., Khan M., Baharoon S., Bin Salih S. et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9(1): 8. DOI: 10.1186/1710-1492-9-8
6. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim. Care Respir. J.* 2007; 16(2): 71–81. DOI: 10.3132/pcrj.2007.00017
7. Papi A., Haughney J., Virchow J.C., Roche N., Palkonen S., Price D. Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(5): 982–5. DOI: 10.1183/09031936.00150910
8. Lewis D. Metered-dose inhalers: actuators old and new. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2007; 4(3): 235–45. DOI: 10.1517/17425247.4.3.235
9. Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Промышлова Е.А. Средства доставки лекарственных препаратов при ингаляционной терапии у детей: критерии выбора. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(5): 40–4. [Selimzyanova L.R., Vishnyova E.A., Promyslova E.A. Means of drug delivery in the event of inhalation therapy in children: selection criteria. *Pediatric Pharmacology*. 2014; 11(5): 40–4. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1163
10. Колосова Н.Г., Генне Н.А. Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 66–8. [Kolosova N.G., Genne N.A. Inhalation therapy in pediatrics: from basic science to practical use. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 66–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.66-68
11. Gillen M., Forte P., Svensson J.O., Lamarca R., Burke J., Rask K. et al. Effect of a spacer on total systemic and lung bioavailability in healthy volunteers and in vitro performance of the Symbicort® (budesonide/formoterol) pressurized metered dose inhaler. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 52: 7–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.08.001
12. Haidl P., Heindl S., Siemon K., Bernacka M., Cloes R.M. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir. Med.* 2016; 118: 65–75. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.013
13. Авдеев С.Н. Комбинированные ингаляционные препараты — новый подход к лечению бронхиальной астмы. *Рус. мед. журн.* 2001; 9(21): 940–3. [Avdeev S.N. Combined inhalation medications: a new approach in bronchial asthma management. *Russian Journal of Medicine*. 2001; 9(21): 940–3. (in Russian)]
14. Mäkelä M.J., Virta L., Kaila M., Grönlund J., Vanto T., Klaukka T. Medication use in children with asthma in Finland from 1995 to 2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122(3): 648–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.05.042
15. Lavorini F., Janson C., Braidó F., Strateli G., Løkke A. What to consider before prescribing inhaled medications: a pragmatic approach for evaluating the current inhaler landscape. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2019; 13: 1753466619884532. DOI: 10.1177/1753466619884532
16. Forno E., Han Y.Y., Mullen J., Celedón J.C. Overweight, obesity, and lung function in children and adults — a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(2): 570–81.e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.010
17. Morice A.H., Peterson S., Beckman O., Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21(1): 152–9. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.01.006
18. Berger W.E., Leflein J.G., Geller D.E., Parasuraman B., Miller C.J., O'Brien C.D. et al. The safety and clinical benefit of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide alone in children. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31(1): 26–39. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3301
19. Pearlman D.S., Eckerwall G., McLaren J., Lamarca R., Puu M., Gilbert I. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol pMDI vs budesonide pMDI in asthmatic children (6–12 years). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(4): 489–99.e1. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.01.020
20. Lemanske R.F. Jr, Mauger D.T., Sorkness C.A., Jackson D.J., Boehmer S.J., Martinez F.D. et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(11): 975–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001278
21. Chambers F., Ludzik A. In vitro drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler. *J. Aerosol Med. Pul. Drug Deliv.* 2009; 22(2): 113–20. DOI: 10.1089/jamp.2008.0697
22. Levy M.L., Dekhuijzen P.N., Barnes P.J., Broeders M., Corrigan C.J., Chawes B.L. et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16017. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.17
23. Levy M.L., Hardwell A., McKnight E., Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22(4): 406–11. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00084
24. Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности небулайзерной терапии у детей. *Медицинский совет*. 2019; 2: 87–9. [Mizernitsky Y.L. New opportunities for nebulizer therapy in children. *Medical Council*. 2019; 2: 87–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-87-89
25. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л. и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 124–32. [Genne N.A., Kolosova N.G., Zaytseva O.V., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Mizernitsky Yu.L. et al. Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3): 124–32. (in Russian)]
26. Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6): 565–70. [Ilenkova N.A., Cherepanova I.V., Vokhmina T.A. Children with bronchial asthma: problems of compliance to therapy. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(6): 565–70. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1670 ■

Поступила / Received: 31.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 08.04.2020

Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

С.Э. Мицкевич¹, И.А. Федоров¹, А.И. Чупрынина², О.Г. Рыбакова¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности применения препарата омализумаб у детей с тяжелым неконтролируемым течением бронхиальной астмы (БА).

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 10 детей с тяжелой неконтролируемой БА. Пациенты получали препарат омализумаб в зависимости от уровня общего IgE и массы тела 1 раз в две или четыре недели. Проводились общеклинические, биохимические исследования у всех детей, спирометрия, исследование пиковой скорости выдоха, рентгеновское исследование грудной клетки 1 раз в год, контроль сатурации кислородом. Для оценки степени контроля БА использовались опросники ACT и ASQ.

Результаты. На фоне лечения омализумабом у всех 10 детей отмечена положительная динамика. Уменьшились частота обострений в год, количество симптомов в неделю, приступы стали более легкими, иногда купировались самостоятельно без бронхолитиков. У всех детей исчезли ночные симптомы, улучшилась переносимость физической нагрузки, практически исчезли обострения БА на фоне респираторной инфекции, во время поллинозиса приступы стали более редкими, не требующими увеличения объема базисной терапии. Объем базисной терапии был уменьшен через 6 и 12 месяцев у всех участников: монтелукаст отменен у 6, доза ингаляционных глюкокортикостероидов снижена на 30–50% у 5 детей.

Заключение. Добавление омализумаба к базисной терапии тяжелой персистирующей неконтролируемой БА существенно улучшает контроль над заболеванием, уменьшает риски будущих обострений и повышает качество жизни больных детей.

Ключевые слова: дети, тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, иммуноглобулин E, омализумаб.

Вклад авторов: Федоров И.А. — планирование, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Мицкевич С.Э. — анализ полученной информации, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Рыбакова О.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Чупрынина А.И. — наблюдение и обследование пациентов, сбор первичного материала для рукописи, анализ полученной информации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мицкевич С.Э., Федоров И.А., Чупрынина А.И., Рыбакова О.Г. Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 53–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-53-56

Use of Omalizumab in Management of Severe Uncontrolled Bronchial Asthma in Children

S.E. Mitskevich¹, I.A. Fedorov¹, A.I. Chuprynina², O.G. Rybakova¹

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² City Clinical Hospital No.1; 10 Ryleev Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Study Objective: to analyse efficiency and safety of Omalizumab in children with severe uncontrolled bronchial asthma (BA).

Study Design: prospective cohort study.

Materials and Methods. The study enrolled 10 children with severe uncontrolled BA. Patients were treated with Omalizumab, depending on total IgE and body weight, once every two or four weeks. All children underwent clinical and biochemical screen, spirometry, peak expiratory flow rate measurement, annual chest X-ray, and oxygen saturation monitoring. To assess BA control level, ACT and ASQ questionnaires were used.

Study Results. During therapy with Omalizumab, all 10 children demonstrated positive dynamics. Number of yearly exacerbations and weekly symptoms reduced; episodes became moderate, sometimes they could be controlled without bronchial spasmolytics. All children did not have night symptoms any more; they became more physically sturdy; BA exacerbations associated with respiratory infections were almost

Мицкевич Светлана Эдуардовна — к. м. н., доцент, ассистент кафедры факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: se_mic@rambler.ru

Федоров Игорь Анатольевич (автор для переписки) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: ifedorov@mail.ru

Чупрынина Анжела Ивановна — аллерголог-иммунолог, заведующая аллергологическим отделением МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1». 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: angelachuprynina@yandex.ru

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



gone; a period of pollination caused just rare episodes not requiring increase in baseline therapy dose. Baseline therapy was cut after 6 and 12 months in all patients: monteleukast was cancelled in 6 patients, and inhalation glucocorticosteroids were reduced by 30–50% in 5 children.

Conclusion. Omalizumab addition to baseline therapy in severe persisting uncontrolled BA significantly facilitates disease control, lowers the risk of future exacerbations, and improves quality of children's life.

Keywords: children, severe persisting uncontrolled bronchial asthma, immunoglobulin E, Omalizumab.

Contribution: Fedorov, I.A. — study design and planning; approval of the manuscript for publication; Mitskevich, S.E. — information analysis; statistical data processing; manuscript preparation; Rybakova, O.G. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Chuprynina, A.I. — patient observation and examination; raw materials collection for manuscript; information analysis.

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

For citation: Mitskevich S.E., Fedorov I.A., Chuprynina A.I., Rybakova O.G. Use of Omalizumab in Management of Severe Uncontrolled Bronchial Asthma in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 53–56. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-53-56

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — самое распространенное хроническое заболевание в мире, как среди взрослых, так и среди детей. По данным 2015 г., в мире 358,2 млн человек страдают БА, не менее 14% из которых — дети. БА, начавшись в раннем детстве, чаще всего продолжается и во взрослом и в пожилом возрасте, становясь причиной пропусков учебных занятий, потерь рабочего времени, обращений за скорой и неотложной помощью, госпитализаций, инвалидности, и существенно снижает качество жизни пациентов в любом возрасте и их семей [1, 2]. Кроме того, астма остается тем коварным заболеванием, которое в случае отсутствия контроля и высоких рисков обострений может стать причиной летального исхода.

Благодаря существенному прорыву в подходах к диагностике и лечению БА в мировом врачебном сообществе за последние десятилетия, удалось значительно снизить показатели смертности от данного заболевания (в период с 1990 по 2006 г. смертность уменьшилась на 26,7%), но дальнейшее снижение данного показателя с 2006 г. по настоящее время не наблюдается [3–6].

Особого внимания заслуживает тяжелая неконтролируемая БА. Тяжелая БА — это отдельное заболевание, развивающееся по своим внутренним законам, а не утяжелившаяся легкая астма [7, 8]. По данным European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines [9], тяжелая БА — это БА, для достижения контроля которой в течение предшествующего года требуются препараты, соответствующие 4–5-й ступеням лечения по Global Initiative for Asthma (GINA): высокие суточные дозы ингаляционных ГКС (ИГКС), длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или антилейкотриеновых препаратов либо системных ГКС более 50% времени в году.

Тяжелой может быть контролируемая БА, течение которой ухудшается после отмены высоких доз ИГКС или системных ГКС. Лечение тяжелой БА также является серьезным экономическим бременем для многих экономически развитых стран и может отнимать до 29% семейного дохода [2, 3].

Использование современных высокоэффективных комбинированных препаратов в базисной терапии БА у детей изменило ситуацию при тяжелой БА. Крайне редкими стали в этой группе тяжелые обострения, требующие госпитализации в реанимационное отделение, редко используются системные ГКС для базисной терапии, однако существенное снижение качества жизни семей, а также постоянная зависимость от определенных дозировок лекарственных препаратов, резкие ограничения в физической нагрузке, невозможность обучения в школе, бесконтрольное использование короткодействующих бронходилататоров — вот те особенности данной группы пациентов, повлиять на которые значительно труднее [1, 2, 9, 10].

В связи с этим назрела необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых биологических препаратов для лечения БА, основными целями которых являются полный контроль, снижение риска обострений и высокое качество жизни у всех пациентов независимо от степени тяжести заболевания. Одним из таких препаратов стал омализумаб (анти-IgE-терапия) [11–13].

Опыт применения омализумаба в мире начинается с 2003 г. [2], в России — с 2008 г. [1]. Действие препарата изучено более чем у 20 000 пациентов с БА [3]. Эффективность и безопасность использования омализумаба в мире оценены в многочисленных контролируемых исследованиях.

Большинство исследований показали значимое снижение частоты и тяжести обострений заболевания, улучшение качества жизни по шкалам AQLQ у больных, получавших омализумаб, по сравнению с таковыми в группе плацебо. На фоне лечения появилась возможность снизить дозу или отменить ИГКС у значительной части пациентов.

Применение омализумаба при тяжелой БА уменьшало риск смерти от тяжелых обострений БА [11, 12, 14–19].

Опыт использования омализумаба в клинике пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с 2008 по 2018 г. показал существенное снижение частоты сезонных ОРЗ и связанных с ними обострений БА — от 6–8 до 2–3 раз в год. Отмечен положительный эффект в виде уменьшения симптомов круглогодичного аллергического ринита и атопического дерматита. У большинства пациентов отмечена стойкая ремиссия от 6 месяцев, максимальная продолжительность ремиссии составила 8 лет [13].

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности применения препарата омализумаб у детей с тяжелым неконтролируемым течением БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2016 по 2019 г. проводилось проспективное когортное исследование детей с тяжелым неконтролируемым течением БА, получавших препарат омализумаб. Базой для проведения исследования было детское аллергологическое отделение МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска. Работа одобрена локальным этическим комитетом.

Критериями включения в исследование стали наличие тяжелой персистирующей БА, плохо контролируемой с помощью базисной терапии, соответствующей 4-й ступени по GINA (высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА, антилейкотриеновыми препаратами); возраст пациентов от 6 до 18 лет.

В исследование вошли 10 детей с тяжелой неконтролируемой БА из 33 детей с тяжелой БА, зарегистрированных на момент начала проведения исследования в г. Челябинске.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета статистических программ

Statistica 10.0. Описание полученных результатов и анализ выполнены с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили) при распределении данных, отличном от нормального, и с указанием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении данных ($M \pm \sigma$). Анализ динамики значений количественных показателей проведен с применением критерия знаковых рангов Вилкоксона.

Доза и режим введения препарата рассчитывались в соответствии с инструкцией (в зависимости от уровня общего IgE и массы тела ребенка на момент начала терапии). Введение препарата осуществлялось подкожно 1 раз в 2 или в 4 недели. Во время каждой госпитализации у всех детей проводились общеклинические, биохимические исследования, спирометрия, исследование пиковой скорости выдоха, ЭКГ, рентгеновское исследование грудной клетки 1 раз в год, контроль сатурации кислородом. Для оценки степени контроля БА использовались опросники ACT и ASQ.

В исследовании участвовали 3 девочки и 7 мальчиков. Средний возраст детей составил 10,5 года (7–14 лет). Возраст постановки диагноза БА: до 3 лет — 8 детей, до 7 лет — 1 ребенок, до 14 лет — 1 ребенок. Тяжелое течение БА установлено в возрасте от 1 года до 3 лет у 2 детей, с 4 до 7 лет — у 3, до 14 лет — у 5. Средняя длительность заболевания составила 8,3 года (6–12 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 10 участников диагностирован персистирующий аллергический ринит, атопический дерматит отмечался у 2 детей. Все дети имели поливалентную сенсibilизацию, подтвержденную лабораторно (специфические IgE и кожное алерготестирование). У 7 человек была аллергия на бытовые аллергены, у 5 — на пыльцу, у 4 — пищевая аллергия и у 4 — эпидермальная.

Средний уровень общего IgE составил 403 (36–1075) МЕ/мл.

Базисная терапия, назначенная пациентам, состояла из сочетаний фиксированных комбинаций ИГКС с ДДБА с антилейкотриеновым препаратом. Доза ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат составила $800 \pm 279,73$ мкг/сутки, по флутиказону пропионату/будесониду — $1000/914,2$ (800–960). Получаемая доза омализумаба — 333 (75–600) мг/месяц. Режим дозирования: 1 раз в 2 недели — 1 пациент; 1 раз в 4 недели — 9 пациентов.

В клинической картине БА у всех детей до использования омализумаба отмечались обострения БА от 2–3 раз в неделю до ежедневных, ночные симптомы наблюдались 1–2 раза в неделю. Факторами, провоцирующими развитие обострений БА, были респираторная инфекция, пыльцевые аллергены. Приступы купировались короткодействующими бронхолитиками, производились внутривенные введения системных ГКС. Для купирования тяжелых приступов дети госпитализировались в стационар, на фоне обострений к базисной терапии добавляли ингаляции с будесонидом от 500 до 1000 мкг в сутки, длительность купирования приступов составила от 1 до 4–5 дней. Все дети плохо переносили физическую нагрузку.

На фоне лечения омализумабом у всех 10 детей отмечена положительная динамика. Снизились частота обострений в год, количество симптомов в неделю — с $3,6 \pm 1,2$ до $1,1 \pm 0,6$ ($p < 0,05$); у 30 % больных приступы стали более легкими, иногда купировались самостоятельно без использования бронхолитиков. У всех детей уменьшились частота дневных симптомов в неделю (с $5,5 \pm 3,3$ до $0,152 \pm 0,2$;

$p < 0,05$), потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия (с $3,75 \pm 0,02$ до $0,4 \pm 0,2$ в неделю; $p < 0,05$), исчезли ночные симптомы, улучшилась переносимость физической нагрузки, появилась возможность заниматься различными видами физической активности, практически исчезли обострения БА на фоне респираторной инфекции, во время поллинии приступы стали более редкими, не требующими увеличения объема базисной терапии.

Известно, что основным провокатором обострений БА вне сезона поллинии у детей всех возрастных групп является респираторная вирусная инфекция (РВИ). Существует связь между уровнем IgE и предрасположенностью к РВИ. В исследованиях *ex vivo* ранее показано, что омализумаб улучшал противовирусный ответ на внедрение риновируса в виде повышения секреции ИФН- α при обострении вирус-индуцированной БА. Возможно, это связано с подавлением активности рецепторов к IgE на плазматических дендритных клетках, продуцирующих ИФН 1-го типа, что приводит к восстановлению способности этих клеток продуцировать ИФН- α , и в результате может осуществляться протективное действие омализумаба в отношении риска вирус-ассоциированных обострений БА [20, 21].

Объем базисной терапии был уменьшен через 6 и 12 месяцев (доза ИГКС снижена на 30–50% у 5 детей). Кроме того, у большинства участников уменьшились симптомы персистирующего аллергического ринита. Отсутствие ожидаемого более выраженного и стабильного улучшения течения атопического дерматита, возможно, связано с некоторым послаблением в строгой элиминационной диете и быте на фоне улучшения контроля заболевания в целом.

Показатели пикфлоуметрии улучшились у всех детей. Изменения же другого функционального показателя — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — в лучшую сторону не являлись существенно значимыми, что может быть связано с тем, что все дети получали адекватную тяжести заболеванию базисную терапию. По данным многих исследователей, и у детей, и у взрослых наблюдается слабая ассоциация между симптомами и показателем $ОФВ_1$, незначительная корреляция показателей легочной функции и тяжести астмы [1, 2]. Поэтому спирометрия не может являться основным параметром для оценки эффективности терапии омализумабом.

Препарат хорошо переносился всеми пациентами, после подкожных инъекций не отмечалось ни одной общей или местной реакции, ни у одного ребенка не было нежелательных явлений после введения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление омализумаба к базисной терапии тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмы существенно улучшает контроль над заболеванием, уменьшает риски будущих обострений и повышает качество жизни больных детей, то есть он является болезнью-модифицирующим лекарственным средством. Лечение омализумабом уменьшает тяжесть проявления коморбидной патологии в виде аллергического ринита. Терапия хорошо переносится всеми детьми.

Тактика снижения объема базисной терапии у детей требует дальнейшего тщательного мониторинга, но главная цель применения омализумаба — не столько уменьшение объема противовоспалительного лечения, сколько достижение полного контроля над заболеванием и существенное улучшение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [State Program "Bronchial asthma in children. Management and prevention strategy." M.: Original Market; 2017. 160 p. (in Russian)]
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention. URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения — 17.10.2019).
3. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(1). pii: 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
4. Федоров И.А., Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В., Петрунина С.Ю. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста: патент 2622019 РФ № 2016109306; заявл. 15.03.2016. Бюл. № 16. 14 с. [Fedorov I.A., Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Minina E.E., Medvedeva L.V., Petrunina S.Yu. Method of bronchial asthma diagnosis in small children: Patent 2622019 RF № 2016109306; application dated 15/03/2016. Newsletter № 16. 14 p. (in Russian)]
5. Степанов О.Г., Жаков Я.И., Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э. Применение Лейкинферона у детей с тяжелой бронхиальной астмой. В кн.: Человек и лекарство. Тезисы докладов VI Российского национального конгресса. 1999: 236. [Stepanov O.G., Zhakov Ya.I., Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E. Use of LeukinFeron in children with severe bronchial asthma. In: Humans and Drugs. Abstracts of VI Russian National Congress. 1999: 236. (in Russian)]
6. Мицкевич С.Э., Федоров И.А. Анализ эффективности применения Рибомунилу у детей с персистирующей бронхиальной астмой. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(3): 142–8. [Mitskevich S.E., Fedorov I.A. Performance analysis of Ribomunil in children with persistent asthma. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal.* 2015; 94(3): 142–48. (in Russian)]
7. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(4): 315–23. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC
8. Федоров И.А. Клинические особенности и иммуноморфологические аспекты патогенеза тяжелого течения бронхиальной астмы у детей: Дис. ... докт. мед. наук. Челябинск; 1999. 305 с. [Fedorov I.A. Clinical features and immunomorphologic aspects of severe bronchial asthma in children: Doctoral Thesis. Chelyabinsk; 1999. 305 p. (in Russian)]
9. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2): 343–73. DOI: 10.1183/09031936.00202013
10. Ненашева Н.М. Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2014; 2(29): 24–36. [Nenasheva N.M. Omalizumab in therapy of severe bronchial asthma. *Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology.* 2014; 2(29): 24–36. (in Russian)]
11. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011; 139(1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194
12. Bousquet J., Rabe K., Humbert M., Chung K.F., Berger W., Fox H. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101(7): 1483–92. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011
13. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Сорокина Е.В. Клиническая эффективность анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2013; 5(50): 34–40. [Tsyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L., Sokolova L.V., Sorokina Ye.V. Clinical efficacy of anti-IgE therapy in severe childhood asthma. *Effective Pharmacotherapy. Pediatrics.* 2013; 5(50): 34–40. (in Russian)]
14. Corren J., Kavati A., Ortiz B., Colby J.A., Ruiz K., Maiese B.A. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(4): 250–63. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067
15. Busse W.W., Humbert M., Haselkorn T., Ortiz B., Trzaskoma B.L., Stephenson P. et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(2): 190–6. DOI: 10.1016/j.anaai.2019.11.016
16. Milgrom H., Fowler-Taylor A., Vidaurre C.F., Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27(1): 163–9. DOI: 10.1185/03007995.2010.539502
17. Giubergia V., Ramírez Farías M.J., Pérez V., Crespi N., Castaños C. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience. *Arch. Argent. Pediatr.* 2019; 117(2): 115–20.e. DOI: 10.5546/aap.2019.eng.e115
18. Chipps B.E., Lanier B., Milgrom H., Deschildre A., Hedlin G., Szeftel S.J. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(5): 1431–44. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002
19. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., Левина Ю.Г. и др. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. Педиатрическая фармакология. 2018; 15(2): 152–8. [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Dobrynina E.A., Alekseeva A.A., Smirnov V.I., Levina J.G. et al. The long-term omalizumab therapy in children with severe persistent uncontrolled asthma: evaluation of the outcomes according to the data of the hospital patient registry. *Pediatric Pharmacology.* 2018; 15(2): 149–58. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877
20. Gill M.A., Liu A.H., Calatroni A., Krouse R.Z., Shao B., Schiltz A. et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(5): 1735–43.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.035
21. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A. et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(8): 985–92. DOI: 10.1164/rccm.201701-01200C

Поступила / Received: 03.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.02.2020

Особенности врачебной профессиональной консультации подростков с бронхиальной астмой: клинические наблюдения

В.М. Ганузин, Н.Л. Черная, Г.С. Маскова

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ярославль

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: ознакомить врачей-педиатров, пульмонологов и аллергологов с особенностями врачебной профессиональной консультации (ВПК) как одного из этапов медико-социальной реабилитации подростков, страдающих бронхиальной астмой.

Основные положения. ВПК — это консультация подростков с отклонениями в состоянии здоровья, в т. ч. бронхиальной астмой, с целью выбора учебного заведения и будущей профессии, максимально соответствующей состоянию их физического и психического здоровья. При этом учитывается успеваемость подростка в школе, склонность его к той или иной профессии, прогнозируется влияние производственно-профессиональных факторов на возникновение и течение патологического процесса, а также возможность освоения рекомендованной профессии при наличии имеющихся отклонений в состоянии здоровья. В статье представлен разбор двух случаев проведения ВПК подростков, больных бронхиальной астмой.

Заключение. ВПК является одним из этапов медицинской, психолого-педагогической, социальной и трудовой реабилитации; позволяет подросткам выбрать достойную профессию, способствующую улучшению качества жизни и адаптации к современным социально-экономическим условиям.

Ключевые слова: бронхиальная астма, врачебная профессиональная консультация, подростки, клинические наблюдения.

Вклад авторов: Ганузин В.М. — проведение врачебной профессиональной консультации, обработка, анализ и интерпретация данных; Черная Н.Л. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Маскова Г.С. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ганузин В.М., Черная Н.Л., Маскова Г.С. Особенности врачебной профессиональной консультации подростков с бронхиальной астмой: клинические наблюдения. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-57-60

Features of Specialised Medical Consultation of Adolescents with Bronchial Asthma: Clinical Observation

V.M. Ganuzin, N.L. Chernaya, G.S. Maskova

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, Russian Federation 150000

ABSTRACT

Objective of the Paper: to communicate features of specialised medical consultation (SMC) as one of the steps in medical and social rehabilitation of adolescents with bronchial asthma, to paediatricians, pulmonologists and allergologists.

Key Points. SMC is a consultation for adolescents with medical conditions, including bronchial asthma, in order for them to select an educational establishment and future occupation which better suit their physical and psychiatric health. It takes into account academic progress, adolescents' aptitude for a profession; production and professional impact over pathology onset and progress is forecast; and the ability to master a recommended profession, when there is a medical condition, is analysed. The article discusses two cases of SMC in adolescents with bronchial asthma.

Conclusion. SMC is a component of medical, psychological-and-pedagogical, social and labour rehabilitation; it helps adolescents in choosing a worthy profession which would improve their quality of life and facilitate their adaptation to modern social and economic situation.

Keywords: bronchial asthma, specialised medical consultation, adolescents, clinical observations.

Contribution: Ganuzin, V.M. — specialised medical consultation, data processing, analysis and interpretation; Chernaya, N.L. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Maskova, G.S. — thematic publications reviewing.

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

For citation: Ganuzin V.M., Chernaya N.L., Maskova G.S. Features of Specialised Medical Consultation of Adolescents with Bronchial Asthma: Clinical Observation. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 57–60. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-57-60

Ганузин Валерий Михайлович (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: vganuzin@rambler.ru

Черная Наталия Леонидовна — д. м. н., профессор кафедры педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: nlch@mail.ru

Маскова Галина Станиславовна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: maskovags@mail.ru



ВВЕДЕНИЕ

Формирование профессиональной направленности человека происходит в школьные годы. Выбор профессионального пути является важной задачей, решаемой подростками. Помочь в правильном выборе будущей профессии, особенно подросткам с отклонениями в состоянии здоровья, призвана врачебная профессиональная консультация (ВПК), проводимая врачом-педиатром, а в трудных случаях — и врачами-специалистами [1–3].

Инвалиды детства такую консультацию могут получить в комиссии по медико-социальной экспертизе по месту жительства (Приказ Минтруда и соцзащиты РФ от 13 июня 2017 г. № 486н «Об утверждении Порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, и их форм»). Подростку с выраженными отклонениями в состоянии здоровья, проживающему в благополучной семье, целесообразнее получать образование по месту жительства. В этом случае благоприятная семейная обстановка и привычные бытовые условия помогут ему лучше адаптироваться к новым условиям обучения.

ВПК — это один из этапов медико-социальной реабилитации, проводимой в первичном звене здравоохранения [4, 5].

В крупных городах страны подростки с отклонением в состоянии здоровья могут дополнительно получить профконсультацию психолога в Центре профессиональной ориентации и психологической поддержки молодежи при областном Департаменте образования.

Очень важно для детей с бронхиальной астмой создание благоприятной психолого-педагогической среды при обучении в школе, а в дальнейшем в средних и высших учебных заведениях.

Цель данной статьи: ознакомить врачей-педиатров, пульмонологов и аллергологов с особенностями ВПК подростков, страдающих бронхиальной астмой.

Бронхиальная астма является хроническим аллергическим респираторным заболеванием, требующим ограничения в выборе профессии. Под нашим наблюдением в кабинете ВПК находились 79 подростков с бронхиальной астмой (26 девушек и 53 юноши); 35,4% имели легкую, 60,8% — среднетяжелую и 3,8% — тяжелую форму болезни. ВПК проводилась доцентом кафедры педиатрии Ярославского государственного медицинского университета на базе детской поликлиники г. Ярославля в период ремиссии заболевания.

Рекомендуется выделять несколько условных этапов проведения врачебной профессиональной консультации.

1. Начальный этап — индивидуальное консультирование школьников 4–8 классов. Задача этого этапа — формирование профессионального самоопределения у детей с выраженными анатомическими дефектами, неустраняемыми хроническими заболеваниями или необратимыми расстройствами функций. Таких учащихся с помощью родителей, педагогов и психологов необходимо ориентировать на выбор профессий и специальностей, не противопоказанных им по состоянию здоровья. На школьника заводится Карта врачебной профессиональной консультации (форма Карты создана Ганузиным В.М.).

Карта врачебной профессиональной консультации

Ф.И.О. _____ Дата рождения: _____
 Адрес: _____
 Школа: _____ Класс _____

Диагноз:

Анамнез болезни:

Дата последнего обострения:

Объективные данные:

Дополнительные методы обследования:

Успеваемость в школе:

Интересы и склонности:

Профессиональные намерения:

Ф.И.О., место работы

и профессия родителей:

Наследственность:

Какой раз проводится профконсультация:

Рекомендуемые профессии

и противопоказанные производственные

факторы:

Заключение по консультации:

Катамнез:

Место работы (учебы) и профессия:

Объективные данные:

Дополнительные методы обследования:

Заключение:

Дата Подпись _____

Печать _____

2. Этап окончательного формирования профессиональной направленности при завершении неполного (9 класс) или полного среднего образования (10–11 классы). Индивидуальный подбор соответствующих профессий или специальностей на этом этапе с учетом интересов, желаний и способностей подростка, особенно с отклонениями в состоянии здоровья, позволит избежать психологической травмы из-за необходимости изменения его решения в связи с медицинскими противопоказаниями.

Результаты ВПК, выполненной в декретированные сроки, медицинские ограничения и рекомендации заносятся в специальный раздел медицинской карты ребенка (форма № 026/у-2000) и передаются участковым врачам-педиатрам в поликлиники по месту жительства школьника.

3. Этап профессионального обучения, когда молодые люди выбирают определенную специальность.

В качестве методического материала при проведении ВПК использовали Рекомендации по оказанию медицинской помощи обучающимся Всероссийского общества развития школьной и университетской медицины и здоровья [5] и Приказ Минтруда и соцзащиты РФ № 46 от 1 февраля 2018 г. «Об утверждении методических рекомендаций для специалистов органов службы занятости населения по организации работы с инвалидами, в том числе по оценке значимости нарушенных функций организма инвалида для выполнения трудовых функций».

Рекомендательными документами при проведении ВПК являлись Перечни медицинских противопоказаний к работе и производственному обучению, к приему абитуриентов в средние специальные и высшие учебные заведения [6–8]. Эти Перечни содержат рекомендации по рациональному обучению и трудоустройству лиц с выраженными отклонениями в состоянии здоровья.

Учитывая, что в настоящее время есть проблема с обеспечением современной нормативной литературой по ВПК и профотбору, в которой очень нуждаются врачи различного

профиля, мы предлагаем здесь ряд специальностей, рекомендуемых подросткам с бронхиальной астмой при проведении групповой и индивидуальной ВПК. Они были ранее опубликованы нами в учебно-методическом пособии, утвержденном Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России [9].

Рекомендуемые рабочие профессии и специальности при редких обострениях бронхиальной астмы, при отсутствии симптомов легочных или внелегочных осложнений: слесарь контрольно-измерительных приборов и автоматики, контролер-приемщик станочных и слесарных изделий, лаборант электроизмерительных лабораторий, обмотчик элементов электрических машин малой мощности, телемеханик, сборщик ПК, мастер по ремонту и обслуживанию ПК и сотовых телефонов, консультант по продаже и ремонту компьютерной техники, слесарь-комплектовщик, оператор почтовой связи, online-продавец (продажа через Интернет), портной индивидуального и массового пошива легкого платья и белья (не на конвейере), контролер-приемщик швейного производства, вышивальщица, фотограф.

Специальности в средних и высших учебных заведениях: административный менеджер, секретарь со знанием двух языков, менеджер культуры, инспектор по налогам, мастер по ПК и компьютерным сетям, программист, дизайнер и разработчик сайтов и web-приложений, мастер по обработке цифровой информации, системный администратор, программист в системе «1С:Предприятие», дизайнер компьютерного макетирования, системный аналитик, специалист по компьютерно-интегрированным технологиям машиностроения, информационным системам и технологиям, инфокоммуникационным технологиям и системам связи; аудитор, менеджер по организации конференций и выставок, бизнес-консультант (со знанием 2–3 языков), менеджер по франчайзингу, менеджер гостиничного сервиса, консультант по налогам, финансовый аналитик, налоговый инспектор, страховой и биржевой брокер, специалист в области экономики и организации сельского хозяйства, бухгалтерского учета и других областей экономики; маркетолог, психолог, социальный психолог, социолог, философ, политолог, социальный работник [9].

Всем подросткам с бронхиальной астмой, прошедшим у нас ВПК, был рекомендован ряд основных и дополнительных специальностей, а также учебные заведения, где эти специальности можно получить.

В качестве клинических примеров приводим заключения по ВПК двух подростков.

Заключение по первичной врачебной профессиональной консультации Николая М., учащегося 8-го класса средней школы, 13 лет.

Диагноз: Бронхиальная астма атопическая (сенсibilизация бытовыми аллергенами), легкое персистирующее течение, частично контролируемая.

Давность заболевания — 6 лет, частота обострений — 1–2 раза в год, последнее обострение было 9 месяцев назад. Физическое развитие нормальное. Органы дыхания: частота дыхательных движений — 16 в минуту, грудная клетка правильной формы, при перкуссии над легкими ясный легочный звук, при аускультации — везикулярное дыхание. Со стороны сердечно-сосудистой и других систем организма патологические симптомы не отмечены.

В анализе крови эозинофилы — 12%. Анализ мочи без патологических изменений. Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтра-

тивных изменений, корни легких структурны, синусы свободные. Динамическая спирометрия выявила умеренное снижение жизненной емкости легких и показателей бронхиальной проходимости.

Заключение. С учетом имеющейся патологии подростку не рекомендуется обучение профессиям, работа при которых выполняется в условиях повышенной загазованности и запыленности, с токсическими веществами, с фармакологическими и биологическими веществами сенсibilизирующего действия, при значительных физических и психоэмоциональных нагрузках, в неблагоприятных метеорологических и микроклиматических условиях, в условиях резкого колебания температуры воздуха, в горячих цехах, при повышенной влажности и низкой температуре воздуха, сквозняках, с вынужденным длительно согнутым положением тела.

Рекомендуется обучение следующим рабочим профессиям: сборщик ПК, мастер по ремонту и обслуживанию компьютерной техники, дизайнер и разработчик сайтов и web-приложений, мастер по обработке цифровой информации, системный администратор, программист в системе «1С:Предприятие», консультант по продаже и ремонту компьютерной техники, специалист по бухгалтеру и экономике, менеджер гостиничного сервиса (колледж индустрии питания, железнодорожный техникум, колледж сервиса и дизайна), консультант по продаже сотовых телефонов.

Специальности средних и высших учебных заведений: компьютерно-интегрированная технология машиностроения, информационные системы и технологии, экономика и управление фирм и предприятий, конструирование и технология электронных средств, информатика и вычислительная техника, прикладная информатика в экономике, инфокоммуникационные технологии и системы связи, бухгалтер и экономика, аудит, маркетинг, психология.

Заключение по повторной врачебной профессиональной консультации Ольги С., учащейся 11-го класса средней школы, 17 лет.

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая форма (бытовая, эпидермальная и пыльцевая сенсibilизация), среднетяжелое персистирующее течение, частично контролируемая.

Страдает астмой с 4-летнего возраста. Обострения астмы 1–2 раза в неделю, ночные пробуждения до 2 раз в месяц. Испытывает небольшое ограничение в повседневной двигательной активности — одышка при подъеме по лестнице. Органы дыхания: частота дыхательных движений — 18 в минуту, грудная клетка правильной формы, при перкуссии над легкими ясный легочный звук, при аускультации жесткое дыхание. Тоны сердца ритмичные, акцент 2 тона над легочной артерией. Со стороны других систем организма патологические симптомы не отмечены.

Динамическая спирометрия выявила нарушение бронхиальной проходимости по смешанному типу, обструктивные нарушения 1–2-й степени. Тест с вентолином положительный (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду составил 20%).

Девушка получает базисную терапию — ингаляционные кортикостероиды (флютиказона пропионат 500 мкг/сутки) непостоянно и β_2 -агонисты короткого действия по потребности. Последнее обострение заболевания было ночью 3 месяца назад.

Из ранее рекомендованных на консультации профессий девушка выбрала две специальности — экономику и бухгалтер.

Родители с рекомендациями профконсультанта согласны, выбор дочери одобряют.


Дано заключение ВПК для приемной комиссии в колледж сервиса и дизайна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачебная профессиональная консультация (ВПК) подростков с бронхиальной астмой является одним из этапов

медицинской, социальной и трудовой реабилитации, позволяет выбрать достойную профессию, способствующую улучшению качества жизни и адаптации к современным социально-экономическим условиям. Приведенные нами клинические примеры позволяют судить о важности своевременного проведения ВПК больных детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов В.Ю., Шубочкина Е.И., Чеprasов В.В. Медико-социальные аспекты профессиональной ориентации старшеклассников в современных условиях. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017; 19(9): 97–99. [Ivanov V.Yu., Shubochkina E.I., Cheprasov V.V. Medical and social aspects of the vocational guidance of high school students in modern time. Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2017; 19(9): 97–99. (in Russian)]
2. Маскова Г.С., Ганузин В.М. Врачебная профессиональная консультация подростков с артериальной гипертензией как фактор профилактики сердечно-сосудистых нарушений у взрослых. Практическая медицина. 2017; 111(10): 67–70. [Maskova G.S., Ganuzin V.M. Medical professional consultation to adolescents with arterial hypertension as a factor of cardiovascular disorders prevention in adults. Practical Medicine. 2017; 111(10): 67–70. (in Russian)]
3. Ганузин В.М. Врачебная профессиональная консультация подростков с бронхиальной астмой. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2019; 2: 39–42. [Ganuzin V.M. Medical counseling of teenagers with bronchial asthma. Problems of School and University Medicine and Health. 2019; 2: 39–42. (in Russian)]
4. Рапопорт И.К. Состояние здоровья школьников и проблемы выбора профессии. Гигиена и санитария. 2009; 2: 36–9. [Raporort I.K. School children health and choosing a profession. Hygiene and Sanitary. 2009; 2: 36–9. (in Russian)]
5. Сухарева Л.М., Рапопорт И.К., Шубочкина Е.И. Рекомендации по оказанию медицинской помощи обучающимся. Медицинское профессиональное консультирование и профессиональная ориентация обучающихся. URL: <https://niigd.ru/pdf/P-5-2014.pdf> (дата обращения — 15.01.2020. [Sukhareva L.M., Raporort I.K., Shubochkina E.I. Recommendations for medical aid to school children. Specialised medical consultations and career guidance for school children. URL: <https://niigd.ru/pdf/P-5-2014.pdf> (access date: 15/01/2020.) (in Russian)]
6. Перечень медицинских противопоказаний к работе и производственному обучению подростков профессиям и специальностям. Сб.: 1–9. М.; 1986–1988. [List of medical contraindications to work and in-service training of adolescents. Vol. 1–9. М.; 1986–1988. (in Russian)]
7. Перечень медицинских противопоказаний к приему абитуриентов в средние специальные учебные заведения. М.; 1970. 375 с. [List of medical contraindications to admission of school leavers to specialised secondary educational establishments. М.; 1970. 375 p. (in Russian)]
8. Перечень медицинских противопоказаний к приему абитуриентов в высшие учебные заведения. М.; 1977. 72 с. [List of medical contraindications to admission of school leavers to establishments of higher professional education. М.; 1977. 72 p. (in Russian)]
9. Ганузин В.М., Черная Н.Л., Ганузина Г.С. Врачебная профессиональная консультация и профессиональный отбор школьников с хроническими заболеваниями и отклонениями в состоянии здоровья. Ярославль; 2012. 99 с. [Ganuzin V.M., Chernaya N.L., Ganuzina G.S. Specialised Medical consultation and professional selection of school children with chronic conditions and health problems. Yaroslavl; 2012. 99 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 10.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ГКС — глюкокортикостероиды
 ДИ — доверительный интервал
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 ИЛ — интерлейкин
 ИФА — иммуноферментный анализ
 ИФН — интерферон
 КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма
 МКБ — Международная классификация болезней

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
 ОРЗ — острое респираторное заболевание
 СД — сахарный диабет
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ЦНС — центральная нервная система
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма
 ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиограмма
 Ig — иммуноглобулин

Согласованное мнение экспертов IX Образовательного международного консенсуса по респираторной медицине в педиатрии по вопросам применения бактериальных лизатов в педиатрической практике

С 16 по 19 января 2020 года в г. Иваново состоялся ежегодный IX Образовательный международный консенсус по респираторной медицине в педиатрии (далее — Консенсус), организованный Российским респираторным обществом, Общероссийским педиатрическим респираторным обществом, Федерацией педиатров стран СНГ, Обществом детских врачей г. Москвы. В работе Консенсуса приняли участие 92 эксперта из 33 субъектов России и 5 стран СНГ (Азербайджана, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана).

В рамках Консенсуса был проведен круглый стол, посвященный применению иммуностимуляторов для профилактики и лечения инфекций дыхательных путей у детей. По итогам круглого стола сформировано нижеизложенное согласованное мнение экспертов.

Имуностимуляторы/иммуномодуляторы противoinфекционной защиты достаточно широко используются практикующими врачами с целью неспецифической профилактики инфекций, в первую очередь респираторных, и обострений хронических заболеваний дыхательных путей. В условиях дефицита эффективных противовирусных средств и экспансии антибиотикорезистентных форм патогенов возрастает востребованность иммуностимуляторов не только как препаратов для предотвращения инфекций, но и как средств, повышающих эффективность комплексного лечения текущего эпизода респираторного заболевания.

В Российской Федерации зарегистрировано более 100 торговых наименований лекарственных средств, которые, согласно анатомо-терапевтической химической классификации, относятся к иммуностимуляторам. Большинство из них позиционируются как средства для лечения и профилактики респираторных инфекций (Государственный реестр лекарственных средств). Однако многие из таких препаратов в настоящее время не имеют достаточных доказательств эффективности и безопасности, позволяющих рекомендовать их к широкому применению в педиатрической практике. Наибольшей доказательной базой среди иммуномодулирующих средств, которые предлагаются для лечения/профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ), обладают бактериальные иммуномодуляторы, прежде всего бактериальные лизаты [1, 2].

Бактериальные лизаты — смесь антигенов, полученных из различных инактивированных патогенных бактерий. Препараты на основе бактериальных лизатов условно подразделяются на средства местного, системного действия, а также одновременно местного и системного. Эти препараты могут быть получены путем химического или механического лизиса. В настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие, что тот или иной способ лизиса обеспечивает преимущество в эффективности полученных лекарств.

Бактериальные иммуномодуляторы оказывают доказанное влияние на оба звена иммунитета — врожден-

ный и приобретенный. Препараты эффективны у детей с транзитной незрелостью иммунной системы и у детей, подверженных неблагоприятному воздействию окружающей среды. Преимущества бактериальных лизатов перед другими препаратами из группы иммуномодуляторов/иммуностимуляторов — широкий спектр действия, физиологичная активация противовирусной и антибактериальной иммунной защиты, сохранение положительных фармакологических эффектов после их отмены [3]. Клинические ситуации, когда прием бактериальных лизатов целесообразен, представлены в таблице 1.

Имуномодулирующая терапия для профилактики и в комплексном лечении ОРИ показана пациентам:

- с частыми острыми и/или рецидивирующими респираторными инфекциями;
- проживающим в экологически неблагоприятных условиях и подвергающимся постоянному воздействию негативных факторов среды;
- с хроническими заболеваниями респираторного тракта (хроническим тонзиллитом, бронхиальной астмой, риносинуситом и др.);
- перенесшим тяжелую инфекцию дыхательных путей;
- из группы риска по развитию рецидивирующих респираторных заболеваний.

Существенно выделяется среди других иммуностропных препаратов по уровню доказательств клинической эффективности ОМ-85 (Бронх-Ваксом®, Бронхо-Мунал®) [4, 5]. ОМ-85 применяется в мире уже на протяжении 40 лет и представляет собой лизат 21 штамма 8 видов бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*. ОМ-85 используется в педиатрической практике для снижения частоты повторных респираторных инфекций, а также в комплексной терапии ОРИ для уменьшения тяжести и продолжительности заболевания, а также риска развития бактериальных осложнений.

ОМ-85 — системно действующий препарат, усиливающий мукозальный иммунный ответ как на вирусную, так и на бактериальную инфекцию в респираторном тракте посредством повышения эффективности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета (табл. 2). ОМ-85 обладает раскрытыми клеточными и молекулярными механизмами фармакологического действия.

Клинические ситуации, когда прием бактериальных лизатов целесообразен

Клиническая ситуация		Цели назначения
Острая респираторная инфекция (комплексное лечение)	В начале заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Предотвращение развития бактериальных осложнений. • Ускорение выздоровления. • Уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса. • Снижение потребности в антибиотикотерапии
	При прогрессировании заболевания (вместе с антибиотиками)	<ul style="list-style-type: none"> • Ускорение выздоровления. • Повышение эффективности антибактериальной терапии. • Снижение риска сохранения в организме антибиотикорезистентных штаммов бактерий. • Уменьшение клинических проявлений заболевания, ограничение дальнейшей генерализации инфекции. • Профилактика хронического воспаления
Реабилитация		<ul style="list-style-type: none"> • Ускорение репаративных процессов. • Профилактика рецидивов и хронизации заболевания
Профилактика		<ul style="list-style-type: none"> • Стойкая защита слизистой оболочки дыхательных путей от патогенов. • Предотвращение повторных острых респираторных инфекций и их прогрессирования, обострений и прогрессирования хронических респираторных заболеваний

Характеристики и предполагаемые механизмы действия ОМ-85 (адаптировано из [8])

Антиген-презентирующие клетки	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
<p>Созревание мезентериальных дендритных клеток (ДК).</p> <p>Увеличение продукции цитокинов.</p> <p>Стимуляция противоинойфекционной защиты респираторного тракта</p>	<p>Высвобождение антимикробных пептидов (β-дефензина и рецептора C1q-компонента комплемента).</p> <p>Снижение экспрессии ICAM.</p> <p>Цитокиновая активация НК-клеток, моноцитов, фагоцитоза, нейтрофилов.</p> <p>Активация макрофагов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α).</p> <p>Высвобождение противовирусных цитокинов (ИФН-β)</p>	<p>ДК-индуцированная активация Т-лимфоцитов.</p> <p>Увеличение уровней CD8+, ИЛ-6, ИЛ-10 (про-В-клеточных цитокинов), сывороточных и секреторных IgA/IgG. Созревание В-клеток из спленоцитов.</p> <p>Увеличение уровней ИФН-γ и IgG2/антиИЛ-4.</p> <p>Высвобождение противовирусных цитокинов (ИФН-α/ИФН-γ)</p>

Бактериальные сигналы являются естественными и филогенетически древними стимулами для иммунной системы человека, которая воспринимает их с помощью антиген- или паттерн-распознающих рецепторов. Активация врожденного иммунитета происходит достаточно быстро: в течение первых часов после перорального приема ОМ-85 иммуностимулятора. Это оправдывает терапевтическое его применение на фоне текущего эпизода инфекции дыхательных путей или ЛОР-органов, когда требуется быстрая стимуляция противоинойфекционной защиты. Кроме того, раннее назначение данного иммуностимулятора при острой или обострении хронической респираторной инфекции целесообразно в связи с тем, что начало адаптивных (антитело-зависимых) составляющих фармакологического действия ОМ-85 (4–5-е сутки от начала приема) по времени будет совпадать со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций.

ОМ-85 не только активирует противоинойфекционную защиту, но и стимулирует Treg-зависимые противовоспалительные механизмы, что является положительным фактором при использовании этого бактериального лизата у больных ОРВИ и хроническими заболеваниями дыхательных путей.

Вследствие роста в последние годы антимикробной резистентности возбудителей инфекционных заболеваний особое значение приобретает сокращение потребности в проведении антибактериальной терапии, что может быть достигнуто в результате применения бактериального лизата ОМ-85.

Научный интерес вызывает благоприятное влияние препарата на течение аллергических и хронических заболеваний дыхательных путей, триггерами обострения которых часто становятся ОРВИ.

Данные клинических исследований, проведенных метаанализов демонстрируют высокий профиль безо-

пасности ОМ-85. Возможно возникновение нежелательных явлений (сыпи, диспептических явлений), при них, как правило, не требуется отмена лечения. Распространено мнение, что иммуномодулирующие средства у пациентов с аллергией следует применять очень осторожно во избежание усиления аллергических реакций и формирования осложнений. Поэтому важны данные по безопасности и эффективности использования ОМ-85 у лиц с аллергией. Они демонстрируют, что назначение ОМ-85 снижает процент осложнений у пациентов с аллергией, способствует улучшению контроля основного заболевания, уменьшает потребность в базовой фармако нагрузке и не приводит к ухудшению течения основного заболевания [6, 7].

Резюмируя, можно сказать следующее.

Бактериальные лизаты являются наиболее изученной группой иммуномодуляторов. ОМ-85 имеет самую большую и убедительную доказательную базу среди иммуно-

модуляторов, что позволяет рассматривать его в качестве препарата первого выбора при необходимости иммунной коррекции в большинстве клинических случаев.

ОМ-85 имеет хорошо изученные физиологические механизмы повышения иммунной защиты против вирусов и бактерий, он применяется с целью профилактики рекуррентных инфекций дыхательных путей, что особенно важно для детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта.

ОМ-85 используется у детей с недостаточностью противоинфекционной защиты с любого дня заболевания в комплексном лечении ОРВИ с целью снижения тяжести и длительности заболевания, а также риска бактериальных осложнений.

ОМ-85 имеет высокий профиль безопасности и может применяться в том числе и у детей с аллергопатологией, включая бронхиальную астму (по зарегистрированным показаниям).

ЛИТЕРАТУРА

1. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М.: РФ-Пресс; 2017. 80 с.
2. Калюжин О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018; 3: 77–82.
3. Генне Н.А., ред. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение и профилактика: клиническое руководство. М.: МЕДКом-Про; 2018. 200 с.
4. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2
5. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 54: 198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032
6. Liao J.Y., Zhang T. Influence of OМ-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16(5): 508–12.
7. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., Alter A.J. Clinical and immunological benefits of OМ-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma and COPD and recurrent respiratory infections. *Lung*. 2016; 194(4): 687–97. DOI: 10.1007/s00408-016-9880-5
8. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 18(3): 198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433 ■

Председатель совета ООО «Педиатрическое респираторное общество», профессор Генне Н.А.,
председатель правления ООО «Педиатрическое респираторное общество», профессор Малахов А.Б.