



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU  
PEDIATRICS**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 20, No. 3 (2021)**

**E.G. FURMAN**

For an interview with an associate member of the Russian Academy of Science, Vice Principal for Science and Head of Departmental and Hospital Paediatrics at Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner see pages 4–5

## **Фурман Евгений Григорьевич**

Интервью с член-корреспондентом РАН, заведующим кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера читайте на с. 4–5

# Доктор.Ру

**ПЕДИАТРИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 20, № 3 (2021)**

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

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2019 — 0,426

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

Научные редакторы и рецензенты  
Витебская А.В., к. м. н.

Власов Н.Н., к. м. н., доцент  
Ершова И.Б., д. м. н., профессор  
Жолобова Е.С., д. м. н., профессор  
Королев М.П., д. м. н. профессор  
Ни А.Н., д. м. н., профессор  
Приворотский В.Ф., д. м. н., профессор  
Пунин А.А., д. м. н., профессор  
Руженцова Т.А., д. м. н.  
Сметанина Н.С., д. м. н., профессор  
Фурман Е.Г., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор  
Эрдес С.И., д. м. н., профессор

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

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

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

Выпускающий редактор  
Дегтярёва Е.А., e.degtyareva@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 предоставлено  
Фурманом Е.Г.

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

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

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.)

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

■ — на правах рекламы

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

Полные тексты статей доступны  
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.  
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном  
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.  
Цена свободная

Дата выхода в свет: 19.04.2021  
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: ~ 7 500 адр.

# Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 20, № 3 (2021)

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Член-корреспондент РАН Фурман Е.Г.: «...очень важно, пока окончательно не верифицирован диагноз астмы, оценивать риск ее развития с помощью объективных шкал и индексов»

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 6–10 Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового?  
Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Великорецкая М.Д.

- 11–16 Бактериальный лизат в терапии острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей  
Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитова Э.Л., Волянюк Е.В.

- 17–23 Активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом  
Горяинова А.В., Поликарпова С.В., Семькин С.Ю., Каширская Н.Ю., Михалаки П.И.

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 24–28 Возможность прогнозирования развития фиброза и цирроза при аутоиммунных заболеваниях печени у детей с помощью прямых биомаркеров  
Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А.

- 29–32 Паразитарные поражения желудочно-кишечного тракта у детей школьного возраста по результатам клинического и ультразвукового исследований  
Алексашина Д.С., Аракельян Р.С., Богданьянц М.В., Окунская Е.И., Коннова О.В., Сергеева Н.А., Досмухамбетов Р.А., Лунева С.А.

- 33–39 Холестероз желчного пузыря у детей  
Харитонов Л.А.

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 40–44 Влияние терапии инсулином деглудек на вариабельность гликемии, уровень гликированного гемоглобина и время нахождения параметров в целевом диапазоне у детей с сахарным диабетом 1 типа  
Платонов В.В., Патракеева Е.М., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Дубинина Т.А.

- 45–49 Особенности полового развития детей и подростков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья  
Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Гирш Я.В.

## НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 50–55 Влияние функционального биологического управления в режиме электромиографии на психологическое состояние детей с нарушениями мочеиспускания и дефекации неорганического генеза  
Моисеев А.Б., Миронов А.А., Вартапетова Е.Е., [Адашинская Г.А.]

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 56–59 Поражение пищеварительного тракта как проявление COVID-19 у ребенка 4 лет  
Османов И.М., Солодовникова О.Н., Борзакова С.Н., Сбродова Т.В., Ильясова П.Н., Новоселова С.Н.

- 60–65 Опыт применения пероральной эндоскопической миотомии при ахалазии кардии у ребенка  
Харитонов А.Ю., Шишин К.В., Карасева О.В., Шавров А.А., Меркулова А.О., Капустин В.А., Мельников И.А., Леонов Д.И., Митиш В.А.

- 66–69 Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в педиатрической практике  
Багдасарян Н.Г., Айвазян Г.С., Аветисян Л.А., Мнацаканян Н.Р., Алексанян Л.Т.

- 70–72 Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита  
Аксёнов А.В., Ивановская Е.А.

## 73–75 НОВОСТИ

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 included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
2-year impact factor (2019): 0.426

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

**Science Editors and Reviewers:**  
A.V. Vitebskaya, Candidate of Medical Sciences  
N.N. Vlasov, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences  
I.B. Ershova, Professor, Doctor of Medical Sciences  
E. S. Zholobova, Professor, Doctor of Medical Sciences  
M.P. Korolev, Professor, Doctor of Medical Sciences  
A.N. Ni, Professor, Doctor of Medical Sciences  
V.F. Privorotsky, Professor, Doctor of Medical Sciences  
A.A. Punin, Professor, Doctor of Medical Sciences  
T.A. Ruzhencova, Doctor of Medical Sciences  
N.S. Smetanina, Professor, Doctor of Medical Sciences  
E.G. Furman, Associate Member of the RAS, 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

**Editor-in-chief**  
Doctor.Ru  
V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

**Journal Director**  
E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

**Publishing Editor**  
E.A. Degtyareva, e.degtyareva@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 E.G. Furman

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

**Journal Central Office:**  
23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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)

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

■ This is paid promotional information

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

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 index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)  
Open price

Imprint date: 19.04.2021  
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. 7,500 emails

# Doctor.Ru

## PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE  
VOL. 20, No. 3 (2021)

### INTERVIEW

- 4–5 **Associate member of the Russian Academy of Science E.G. Furman:** "...It is essential to assess the risk of asthma development using unbiased scales and indices, before final diagnosis verification"

### PULMONOLOGY

- 6–10 **Priorities in Management of Children with Bronchial Obstruction Associated with Acute Respiratory Viral Infection: What's New?**  
N.A. Geppe, A.V. Meleshkina, S.N. Chebysheva, M.D. Velikoretskaya
- 11–16 **Bacterial Lysate in the Therapy of Acute and Recurrent Respiratory Infections in Children**  
O.I. Pikuza, R.A. Faizullina, A.M. Zakirova, T.B. Moroz, E.L. Rashitova, E.V. Volyanyuk
- 17–23 **Tobramycin Activity for *Pseudomonas Aeruginosa* spp. Isolated in Cystic Fibrosis Patients**  
A.V. Goryainova, S.V. Polikarpova, S.Yu. Semykin, N.Yu. Kashirskeya, P.I. Mikhailaki

### GASTROENTEROLOGY

- 24–28 **Predictability of Fibrosis and Cirrhosis in Children with Autoimmune Hepatic Disorders Using Direct Biomarkers**  
E.A. Kulebina, A.N. Surkov, N.M. Alyabieva, I.V. Zubkova, A.A. Zhuzhula
- 29–32 **Parasitic GIT Damage in School Children Diagnosed with Clinical Tests and Ultrasound Imaging**  
D.S. Aleksashina, R.S. Arakelyan, M.V. Bogdanyants, E.I. Okunskaya, O.V. Konnova, N.A. Sergeeva, R.A. Dosmukhambetov, S.A. Luneva
- 33–39 **Sandpaper Gallbladder in Children**  
L.A. Kharitonova

### ENDOCRINOLOGY

- 40–44 **Impact of Insulin Degludec Therapy on Glycemia Variability, Glycated Hemoglobin, and Time in Range in Paediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus**  
V.V. Platonov, E.M. Patrakeeva, Yu.L. Skorodok, E.V. Plotnikova, T.A. Dubinina
- 45–49 **Characteristics of Sexual Development of Ethnic Khanty and Alien Population in the Middle Ob Region**  
O.A. Baitrak, V.V. Mescheryakov, Ya.V. Girsh

### CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 50–55 **Impact from Functional Biological Management in the Electromyography Mode on the Psychological State of Children with Non-organic Urination and Defecation Impairment**  
A.B. Moiseev, A.A. Mironov, E.E. Vartapetova, G.A. Adashinskaya

### CLINICAL OBSERVATION

- 56–59 **Bowel Damage as a COVID-19 Manifestation in a 4-Year-Old Child**  
I.M. Osmanov, O.N. Solodovnikova, S.N. Borzakova, T.V. Sbrodova, P.N. Iliasova, S.N. Novoselova
- 60–65 **A Case of Peroral Endoscopic Myotomy for Paediatric Oesophageal Achalasia**  
A.Yu. Kharitonova, K.V. Shishin, O.V. Karaseva, A.A. Shavrov, A.O. Merkulova, V.A. Kapustin, I.A. Melnikov, D.I. Leonov, V.A. Mitish
- 66–69 **Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children**  
N.G. Bagdasaryan, G.S. Ayvazyan, L.A. Avetisyan, N.R. Mnatsakanyan, L.T. Aleksanyan
- 70–72 **Successful Use of Tocilizumab in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis**  
A.V. Aksenov, E.A. Ivanovskaya

### 73–75 NEWS



# РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, 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  
**Гепле Н.А.**, 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  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотский 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  
**Канцевой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карлов Ю.А.**, д. м. н., профессор, 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  
**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  
**Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, 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  
**Малфертейнер Питер**, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
**Малявин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мартьянов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мегро Фрэнсис**, профессор, г. Бордо, Франция  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**О'Морэйн Колам**, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, член-корреспондент РАН, 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  
**Разумов А.Н.**, академик 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  
**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Табеева Г.Р.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Тору Ито**, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
**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  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, 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  
**Шмелёв Е.И.**, 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  
**Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## EDITORIAL COUNCIL

### EDITOR-IN-CHIEF

**Krasnov, V.N.**, MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### EDITORIAL COUNCIL

**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  
**Evsegneevev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatкуллин, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Geppel, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**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., Baltimore, USA  
**Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Karpova, E.P.**, MD, Moscow, Russia

**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, 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  
**Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malferteiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., Bordeaux, 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, Yerevan, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protsenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Razumov, A.N.**, Academician at 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  
**Shcherbakov, P.L.**, 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  
**Shmelev, E.I.**, 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  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Sukhikh, G.T.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tabeeva, G.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Kanazawa, 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

## «...очень важно, пока окончательно не верифицирован диагноз астмы, оценивать риск ее развития с помощью объективных шкал и индексов...»



*Фурман Евгений Григорьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, проректор по научной деятельности и заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Автор 135 печатных работ, 4 монографий, 5 патентов на изобретения. Член Союза педиатров России, Российского респираторного общества, Российского респираторного педиатрического общества, Европейского респираторного общества (European Respiratory Society), Американского торакального общества (American Thoracic Society). Награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ.*

— **Уважаемый Евгений Григорьевич, сейчас обсуждаются причины тропизма коронавирусной инфекции COVID-19 к дыхательной системе человека. В чем сходство и различия поражения у детей и взрослых?**

— Дети реже болеют COVID-19, им реже требуется госпитализация, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Новая коронавирусная инфекция встречается у детей всех возрастов, описаны случаи инфицирования новорожденных от матерей. Часто она у детей протекает бессимптомно, иногда с изолированной лихорадкой, могут быть проявления острого респираторного заболевания с симптомами поражения верхних дыхательных путей, в ряде случаев развивается пневмония.

У детей первого года заболевание иногда протекает тяжелее. А в подростковом периоде COVID-19 может протекать и в виде тяжелого поражения легких — интерстициопатии. Отличительной особенностью является возможность развития мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19. Чаще при этом синдроме отмечались лихорадка, желудочно-кишечные симптомы и симптомы, характерные для болезни Кавасаки.

— **Какова роль вирусных инфекций в развитии синдрома бронхиальной обструкции (СБО), бронхиальной астмы (БА) у детей?**

— Большинство эпизодов СБО у детей дошкольного возраста связаны с острой респираторной инфекцией, главным

образом риновирусной, а в раннем возрасте — с респираторно-синцитиальным вирусом и некоторыми другими. Более чем в 80% случаев острого СБО методом ПЦР обнаруживается один или несколько респираторных вирусов. Чаще других эпизоды связаны с риновирусами, аденовирусами, бокавирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и рядом других. Предварительные результаты исследований указывают на то, что вирус SARS-CoV-2 не стал причиной ежегодного роста числа эпизодов обструктивных бронхитов и обострений астмы.

В исследовании COPSAC установлено, что наличие БА у ребенка в 7 лет прямо связано с количеством респираторных вирусных эпизодов в первые годы жизни. Интересно, что не только вирусы, но и бактерии носоглотки ребенка могут выступать в качестве маркеров-предикторов рецидивирующего течения СБО. Если в носоглотке неоднократно обнаруживаются бактерии родов *Granulicatella* и *Prevotella*, это может рассматриваться как «защита» против нового СБО, а выявление в носоглотке бактерий рода *Neisseria*, наоборот, располагает к повторению СБО.

Что касается пациентов с БА, то они подвержены риску более тяжелых исходов при респираторных вирусных заболеваниях. Обнаружено, что у многих больных снижена и/или замедлена реакция врожденного противовирусного иммунитета с дефицитом иммунного ответа, ассоциированного с интерферонами легких (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\lambda$ ). Дефицит ИФН- $\lambda$  связан с более тяжелыми обострениями астмы.

Необходимо учитывать, что при плохом контроле БА тяжесть обострения, вызванного вирусом, резко возрастает. В частности, вирусная инфекция у детей с обострением астмы ассоциируется со снижением терапевтического ответа на  $\beta_2$ -агонисты в течение 24 часов от начала клинических проявлений ОРВИ. Исследование случаев фатальной астмы у детей и подростков в Финляндии выявило симптомы острой респираторной инфекции у 75% пациентов. В связи с этим продолжение применения лекарств от астмы, особенно ингаляционных кортикостероидов (ИКС), в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции является важным принципом, поддержанным Global Initiative for Asthma (GINA) и многими другими профессиональными медицинскими обществами.

Интересно, что, согласно результатам исследования STOIDC (STerOids in COVID-19), ИКС способны снизить частоту осложнений заболевания COVID-19 не только у пациентов с БА, но и у всех остальных больных.

— **В чем особенности диагностики, мониторинга и контроля БА у детей?**

— Здесь существует несколько диагностических трудностей. Необходимо наблюдать за состоянием ребенка, особенно дошкольного возраста, в первую очередь за повторениями СБО. Следует также установить причину и провести дифференциальную диагностику рецидивирующего СБО, осуществить инструментальное обследование в условиях ограниченного набора методов оценки

функции внешнего дыхания (ФВД) у маленьких детей. Особого диагностического подхода требуют дети младше 24 месяцев со стойкими свистящими хрипами/СБО без ответа на терапию бронхолитическими препаратами, ингаляционными и системными кортикостероидами. В этом случае нужно провести фибробронхоскопию, обследование для исключения хронической аспирации и микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа.

С 3-летнего возраста можно проводить диагностику неоднородности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании.

Как показывают недавние работы (когортное исследование CHILD и исследование Urban Environment and Childhood Asthma), у детей до 5 лет можно выделить около пяти фенотипов СБО, но только два среди них имеют сильную связь с формированием БА у детей в 5 лет. Поэтому очень важно, пока окончательно не верифицирован диагноз астмы, оценивать риск ее развития с помощью объективных шкал и индексов, выявлять атопию и обращать внимание на эозинофилию. Самым известным и простым является индекс API (астма-предиктивный индекс). Вообще, младший возраст сам по себе может рассматриваться как один из факторов риска обострения БА. Имеются и другие факторы риска. Доказано, например, что дефицит витамина D увеличивает риск и тяжесть СБО.

Принципы мониторинга и контроля астмы у детей аналогичны таковым в старших возрастных группах при ограничении числа инструментов контроля, главным образом ФВД. Для контроля заболевания у детей до 6 лет следует отдавать предпочтение ИКС, доставляемым через небулайзер, в связи с невозможностью или трудностями соблюдения техники ингаляций с помощью других устройств. Ряд российских и международных экспертов согласились с тем, что небулайзерную терапию у детей с астмой следует продолжать и во время пандемии, но с осторожностью и с соблюдением соответствующих мер безопасности. Международный онлайн-консультативный совет экспертов по небулайзерной терапии отметил, что существует очевидная медицинская потребность в применении небулайзера у детей с астмой, если они не могут использовать дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) со спейсером, если у них ухудшается контроль заболевания при использовании ДАИ со спей-

сером и при тяжелых обострениях/респираторным дистресс-синдромом.

**— Что нового появилось в клинических рекомендациях по лечению БА? Какие современные достижения клинической фармакологии позволяют улучшить качество жизни детей с ней?**

— Основные изменения в клинических рекомендациях касаются трех позиций: лечения легкой астмы, персонализированного подхода с учетом фено- и эндотипа астмы, таргетной терапии тяжелой астмы биологическими препаратами.

Важно объективными методами оценивать приверженность к терапии.

Пересмотрена концепция терапии легкой астмы, в том числе у детей. Эксперты GINA больше не рекомендуют ее лечение только короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами, теперь все пациенты должны получать противовоспалительную терапию. Исследование ASIST показало, что назначение ИКС детям с легкой астмой по мере необходимости обеспечивает контроль заболевания и частоту событий, сопоставимую с таковой при ежедневном применении ИКС. При этом среднемесячная доза ИКС в 3 раза меньше, чем при ежедневном назначении.

У детей и подростков с тяжелой астмой стала шире рекомендоваться биологическая терапия с использованием различных моноклональных антител к различным биомолекулам и их рецепторам: IgE, ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Появляются новые терапевтические мишени для биологической терапии БА, например тимический стромальный лимфопозитин (TSLP); изучаются терапевтические эффекты мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

**— Насколько применимо в широкой клинической практике лечение незрелых легких у недоношенных детей с помощью МСК?**

— Мы вместе с к. м. н. Е.А. Жданович изучили посвященные этому публикации, и вот что нам удалось понять. МСК могут модулировать иммунный ответ, способствуют ангиогенезу и улучшают регенерацию тканей при возникновении разнообразных травм у детей, рожденных глубоко недоношенными. Эти свойства делают МСК привлекательным терапевтическим инструментом в регенеративной медицине. МСК на животных моделях вводили внутривенно, интратрахеально, позже

внутрибрюшинно и даже интраназально. При этом значимо снижались уровни медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также экспрессия ангиотензина II, рецептора ангиотензина II типа 1 и ангиотензинпревращающего фермента, которые участвуют в развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД). МСК также улучшили альвеолярную структуру и ангиогенез, ослабляя фиброз и воспаление в легких и повышая переносимость физических нагрузок в животных моделях БЛД.

Первоначально считалось, что МСК дифференцируют и заселяют поврежденные участки тканеспецифичными фенотипами клеток, но вскоре стало очевидно, что наблюдаемые терапевтические эффекты были опосредованы с помощью паракринных сигналов, регулирующих иммунный ответ, противодействуя апоптозу, ограничивая фиброгенез, стимулируя эндогенные стволовые клетки.

За последнее десятилетие накопились доказательства того, что такие сигналы передаются в основном различными мембранными везикулами, включая экзосомы и микровезикулы, которые вместе известны как внеклеточные везикулы, представляющие собой сложные биологические структуры, секретируемые всеми типами клеток. Эти везикулы могут влиять как на метаболизм, так и на фенотип клетки-мишени, доставляя ей груз из белков, матричной РНК, ДНК и даже митохондрий. Иммуномодулирующий и прорегенеративный эффект везикул, полученных из МСК, подтвержден *in vitro* и на животных, но механизм их действия остается во многом загадкой.

Часть их терапевтического эффекта, по-видимому, опосредована ФНО- $\alpha$ -стимулированным геном b и VEGF. С другой стороны, лечение КС-МСК приводит к плейотропному воздействию на гены, связанные с воспалением, вызванным гипероксией и иммунным ответом.

Везикулы, изолированные из МСК-кондиционированных сред, оказывают терапевтическое действие в экспериментальных моделях БЛД независимо от пути введения. Поскольку везикулы — неживые клетки, они несут низкий риск туморогенеза или эпитомической колонизации. Среди преимуществ кондиционированных сред следует отметить то, что они дешевле и ими легче управлять. Однако на сегодня не хватает знаний по их биораспределению и взаимодействию с клетками-мишенями.

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





# Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового?

Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, С.Н. Чебышева, М.Д. Великорецкая

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и терапии бронхиальной обструкции, возникающей у детей на фоне острой респираторной инфекции.

**Основные положения.** Изучение бронхиальной обструкции, возникающей у детей на фоне острой респираторной вирусной инфекции, осложнено гетерогенностью ее генеза, трудностями дифференциальной диагностики, распространенностью и частотой рецидивирования. Затронуты проблемы ведения детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией и рационального подбора лекарственных средств.

**Заключение.** Современные подходы к терапии бронхиальной обструкции у детей должны быть патогенетически оправданными и учитывать как индивидуальные особенности ребенка, так и механизмы действия и особенности фармакокинетики лекарственных средств.  
**Ключевые слова:** бронхиальная обструкция, острая респираторная вирусная инфекция, дети, бронхиальная астма, морская вода, салбутамол.

**Вклад авторов:** Геппе Н.А. — проверка критически важного содержания, отбор материала для статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Мелешкина А.В. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, Чебышева С.Н. — получение данных для анализа, написание текста рукописи; Великорецкая М.Д. — проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Великорецкая М.Д. Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового? Доктор.Ру. 2021; 20(3): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10



# Priorities in Management of Children with Bronchial Obstruction Associated with Acute Respiratory Viral Infection: What's New?

N.A. Geppe, A.V. Meleshkina, S.N. Chebysheva, M.D. Velikoretskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russian Federation 119435

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss aetiology, pathogenesis, clinical manifestation, and therapy of bronchial obstruction in children with acute respiratory infection.

**Key Points.** Evaluation of bronchial obstruction in children with acute respiratory viral infection is complicated because of its genesis, differential diagnosis challenges, prevalence and rate of relapse. Issues of management of children with recurrent bronchial obstruction and rational drugs selection are discussed.

**Conclusion.** Up-to-date approaches to the therapy of bronchial obstruction in children should be pathogenetically justified and should take into account both individual characteristics of a child and drug's mechanism of action and pharmacokinetics.

**Keywords:** bronchial obstruction, acute respiratory viral infection, children, bronchial asthma, sea water, salbutamol.

**Contributions:** Geppe, N.A. — review of critically important material, selection of materials for the article, text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Meleshkina, A.V. — data processing, analysis and interpretation, text of the manuscript; Chebysheva, S.N. — collection of data for analysis; Velikoretskaya, M.D. — review of critically important material.

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

**For citation:** Geppe N.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Velikoretskaya M.D. Priorities in Management of Children with Bronchial Obstruction Associated with Acute Respiratory Viral Infection: What's New? Doctor.Ru. 2021; 20(3): 6–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)  
Мелешкина Ангелина Валерьевна (автор для переписки) — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент, 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 3498-9068. <https://orcid.org/0000-0002-4125-0335>. E-mail: [meleshkina.angel@mail.ru](mailto:meleshkina.angel@mail.ru)  
(Окончание на с. 7.)

Острые и хронические респираторные заболевания представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения во всем мире в связи с их высокой распространенностью и нередко тяжелым течением [1]. Острые респираторные инфекции являются самыми частыми у детей разного возраста, особенно в первые годы жизни. По данным Роспотребнадзора, среди населения нашей страны наибольшее количество случаев острых респираторных инфекций в течение последних 10 лет (2010–2019) приходится на детей до 17-летнего возраста, в 2019 году их доля составила 71,6%<sup>1</sup>. Хотя возбудители острых респираторных заболеваний могут быть как бактериальной, так и вирусной этиологии, последние преобладают.

На настоящий момент изучены порядка 200 различных вирусов, тропных к дыхательному эпителию и способных вызвать ОРВИ. Преобладание определенных вирусов в этиологической структуре ОРВИ в конкретный момент времени зависит от сезона, климатических условий и других факторов. Среди респираторных вирусов наиболее распространены вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синциальный вирус, риновирусы, метапневмовирус человека, бокавирусы. По данным разных авторов, в настоящее время причиной острых респираторных инфекций все чаще становятся энтеровирусы (ЕСНО, Коксаки), реовирусы [2].

Актуальность текущей эпидемиологической обстановки определяет так называемая новая коронавирусная инфекция. Коронавирусы, впервые выделенные в 1965 г., являются обычными участниками широкого спектра возбудителей сезонных острых респираторных инфекций; их доля среди всех респираторных вирусов составляет около 10% [3].

В последние годы стали известны такие патогенные коронавирусы, как возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS-CoV — severe acute respiratory syndrome), ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, MERS-NCov — Middle East respiratory syndrome) и тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).

По существующим данным, дети в целом переносят SARS-CoV-2 легче взрослых, тяжелое течение наблюдается у 1% детей, а госпитализация требуется менее 10% [4, 5]. Помимо верхних дыхательных путей, ЖКТ, SARS-CoV-2 тропен к нижним дыхательным путям, он может стать причиной бронхита, пневмонии. Известна ассоциация коронавирусной инфекции с обострением хронических бронхолегочных заболеваний: мукковисцидоза, ХОБЛ [6, 7].

Отмечено, что свистящие хрипы и одышка на фоне респираторных заболеваний хотя бы один раз в жизни имеют не менее 50% детей, в то время как рецидивирующее течение бронхиальной обструкции характерно для 25% детей [2, 8]. В связи с высокой распространенностью и гетерогенностью причин бронхиальной обструкции часто возникают затруднения в правильной трактовке данного состояния, особенно рецидивиру-

ющего. Значительная доля эпизодов бронхиальной обструкции у детей до 5 лет на фоне ОРВИ обусловлена анатомо-физиологическими особенностями строения дыхательных путей, но может быть и ранним проявлением бронхиальной астмы<sup>2</sup> [9].

К склонности маленьких пациентов к бронхообструкции предрасполагают такие морфофункциональные особенности дыхательных путей, как большое количество бокаловидных клеток в эпителии, гиперплазия слизистых желез бронхов, повышенная вязкость бронхиального секрета, что обуславливает большую, чем у взрослых, продукцию слизи и преобладание обтурационного компонента обструкции. Относительно небольшой просвет бронхов, обильное кровоснабжение слизистой оболочки бронхов способствуют отеку, уменьшению проходимости и увеличенному сопротивлению дыхательных путей [1, 8].

В целом острая вирусная инфекция дыхательных путей является мощным триггером первых проявлений бронхиальной астмы у детей [10].

Оказалось, что некоторые респираторные вирусы способны сдвигать баланс иммунной системы человека в сторону Th2-ответа, что может стать одним из факторов риска развития и/или обострения бронхиальной астмы. Чаще всего этот феномен наблюдается у детей с частыми (более 6 раз в год) респираторными инфекциями, при инфицировании риновирусами и респираторно-синциальными вирусами [11, 12].

В одном из недавних исследований показано, что детям, перенесшим тяжелый бронхолит, вызванный респираторно-синциальным вирусом, раньше потребовались лекарственные препараты для контроля астмы, и использовались они дольше. Отмечается, что данные обстоятельства коррелируют с отягощенным анамнезом по аллергии [13].

Имеются данные, что у детей с метапневмовирусной инфекцией нижних дыхательных путей, возможно, выше вероятность рецидивирующих эпизодов бронхообструкции после первоначальной острой инфекции [14].

Важный фактор, обуславливающий ассоциацию между вирусной инфекцией и астмой, — наличие генетической предрасположенности [15]. Респираторная инфекция приводит к воспалению слизистой оболочки респираторного тракта, а воспаление является одним из центральных звеньев патогенеза бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

Инфекционный процесс стимулирует целый каскад иммунологических реакций, в результате которых провоспалительные агенты (лейкотриены, гистамин и т. д.) вызывают повышение сосудистой проницаемости, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию вязкой слизи, развитие бронхоспазма. Рецидивирующее воспаление слизистой оболочки дыхательных путей ведет к патологическому изменению тонкой структуры и пространственной ориентации ресничек мерцательного эпителия, секрет становится более вязким и менее текучим, что наряду со слабым кашлевым

Чебышева Светлана Николаевна — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 6248-823. <https://orcid.org/0000-0002-7024-5201>. E-mail: [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)  
Великорецкая Марина Дмитриевна — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 8657-6781. <https://orcid.org/0000-0001-6592-0121>. E-mail: [marvek57@mail.ru](mailto:marvek57@mail.ru)  
(Окончание. Начало см. на с. 6.)

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с.

<sup>2</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Main Report. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports> (дата обращения — 15.02.2021).



рефлексом у младенцев затрудняет мукоцилиарный клиренс, способствует гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии эпителия, хронизации воспаления [8].

В последние годы все больший интерес в связи с ролью в бронхообструкции вызывает феномен гиперреактивности бронхов, выражающийся в повышенной чувствительности последних к различным раздражителям. Считается, что в основе этого феномена может лежать нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и  $\alpha$ -адренергическая системы) и ингибирующими ( $\beta$ -адренергическая система) влияниями на тонус бронхов. Существует также теория «ремоделирования» бронхов, на фоне воспаления возникают «дефекты» слизистой оболочки, и стенка бронхов становится более подверженной воздействиям различных агентов.

В последние годы высказывается и противоположное мнение о том, что гиперреактивность бронхов является генетически детерминированной особенностью, которая увеличивает риск обструкции дыхательных путей [16].

Несомненное значение при формировании бронхиальной астмы у детей с повторными эпизодами острой респираторной инфекции имеет рост распространенности ранней сенсибилизации к различным аллергенам. Свой вклад вносит фактор повышения выживаемости глубоко недоношенных, ослабленных детей, у которых велика частота бронхолегочной дисплазии и связанных с ней последующих заболеваний респираторного тракта [1, 17].

Предрасполагать к рецидивам бронхолегочной патологии может нарушение состава нормальной микробиоты респираторного тракта под воздействием инфекционных факторов, что неизбежно ведет к избыточной антигенной стимуляции и дезадаптации MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) — лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой и являющейся структурной основой местного иммунитета [18].

Клинические проявления бронхообструкции — острый обструктивный бронхит, бронхиолит и бронхиальная астма. При острых респираторных инфекциях развитию бронхообструкции нередко предшествует ринит, вызывающий нарушение носового дыхания.

Основными направлениями терапии обструкции дыхательных путей у детей являются лечение респираторной инфекции и мероприятия, направленные на купирование самой обструкции.

Поскольку ринит способен послужить причиной серьезных осложнений (синусита, отита и проч.), его лечению стоит уделять особое внимание. Для увлажнения слизистой оболочки носа, облегчения носового дыхания, выведения токсинов можно использовать солевой раствор на основе морской воды. В систематическом обзоре 2015 г. пяти рандомизированных исследований с участием 749 пациентов с ОРВИ (из них 544 ребенка) показана эффективность орошения носа солевыми растворами для симптоматического лечения ринита, сопровождающего ОРВИ у детей. Ирригация солевыми растворами способствует удалению секрета, стимулирует мукоцилиарный клиренс и уменьшает отек слизистой оболочки, облегчая симптомы заболевания, помогает уменьшить или устранить потребность в применении деконгестантов [19–21].

В исследованиях продемонстрировано, что слабо гипертонические растворы оказываются более эффективными в отношении мукоцилиарного клиренса, чем изотонические [22]. Растворы морской соли полезны благодаря не только своими осмоллярными свойствами, но и благоприятному

влиянию содержащихся в морской воде макро- и микроэлементов. В результате их действия существенно увеличивается частота биения ресничек и ускоряется регенерация эпителия слизистой оболочки носа [23].

Морская вода ЛинАква беби UD безопасна для применения с первых дней жизни, отличается уникальной формой упаковки — юнидозами, в которых содержатся фиксированные дозы стерильной атлантической воды без консервантов, не требующие распыления. У малышей до года следует использовать капли, потому что струя спрея может повредить нежную слизистую и спровоцировать развитие осложнений. Сначала нужно аккуратно очистить носовые ходы ватным жгутиком, смоченным в физрастворе, затем закапать по капле солевого раствора и через несколько минут специальным детским аспиратором удалить размягченное содержимое из носа.

У детей старше 3 лет можно применять спрей с типами распыления «мягкий душ» и «струя» [21, 24].

С учетом преобладания обтурационного механизма бронхиальной обструкции у детей вследствие выработки большого количества вязкой густой слизи оправдано использование ингаляций гипертонического ( $\geq 3\%$ ) солевого раствора. Сравнительные исследования 7%-ного гипертонического раствора и изотонического раствора хлорида натрия у взрослых пациентов с ХОБЛ и муковисцидозом свидетельствуют, что ингаляции 7%-ного гипертонического раствора эффективнее улучшают функцию легких и уменьшают частоту обострений, чем ингаляции изотонического раствора [25].

В других рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 966 пациентов с муковисцидозом (возраст — от 4 месяцев до 63 лет) также показаны преимущество ингалирования гипертонических 7%-ных растворов по сравнению с плацебо и безусловная безопасность при любой продолжительности их применения. Такой же высокий уровень безопасности продемонстрирован у пациентов с хроническим бронхитом [26, 27].

В систематическом обзоре 2017 г. опубликованы данные о безопасности ингаляционного применения небулизированного гипертонического раствора ( $\geq 3\%$ ) у детей с бронхиолитом. Проанализированы 24 исследования, в 13 из них (703 пациента, получавших данный препарат) какие-либо нежелательные явления отсутствовали. В 11 исследованиях (1265 детей) сообщалось об одном случае нежелательного явления легкой степени, разрешившегося спонтанно. По результатам исследований, ингаляции гипертонического раствора ( $\geq 3\%$ ) могут уменьшить обструкцию дыхательных путей у детей, а при использовании этого раствора на амбулаторном этапе риск госпитализации был на 14% ниже, чем при применении небулизированного 0,9%-ного физиологического раствора [28].

В исследовании 2016 г. проводилось сравнение продолжительности пребывания в стационаре 104 детей с тяжелым бронхиолитом, получавших ингаляции 0,9%-ного физиологического раствора с салбутамолом, 3%-ного и 7%-ного гипертонического раствора с салбутамолом. Значимая разница в продолжительности стационарного лечения не отмечена, также не было нежелательных явлений [29].

В настоящее время появились комбинированные препараты гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроната натрия. Преимуществом такой комбинации является положительное влияние ингаляций 0,1% гиалуроната натрия на эластические структуры респираторного тракта, уменьшение уровней цитокинов в мокроте, что отражает снижение воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей.

В отечественном исследовании ингаляционного применения комбинированного препарата 7%-ного раствора натрия хлорида у пациентов с ХОБЛ показано, что совместное введение гиалуроната натрия и гипертонического раствора улучшает переносимость ингаляций, способствует уменьшению кашля и неприятных ощущений в горле, снижает необходимость в дополнительном использовании β2-агонистов. Введение гиалуроната натрия также устраняет соленый привкус, что немаловажно для хорошей переносимости такого препарата в детском возрасте [25].

Имеющийся в настоящее время в арсенале практического врача комбинированный отечественный препарат Ингасалин® расширяет возможности терапии бронхообструкции как при острых респираторных заболеваниях, так и при обострении хронических. Препарат предназначен для использования через небулайзер, наличие нескольких форм с различными концентрациями гипертонического раствора (3%, 7%) позволяет применять его в зависимости от состояния и потребности пациента в любом возрасте<sup>3</sup>. Ингаляции раствора Ингасалин ускоряют отхождение вязкого секрета в дыхательных путях благодаря осмотическому механизму. Повышенная концентрация соли способствует регидратации бронхиальной слизи. Натрия гиалуронат (компонент в составе Ингасалина) обладает способностью связывать большое количество молекул воды и удерживать их в межфибрилярном пространстве, участвует в защитных механизмах, стимулируя движения ресничек, защищает ткань легких от пагубного воздействия ферментов.

В лечении среднетяжелой и тяжелой бронхиальной обструкции используется ингаляционный способ доставки лекарственных веществ, обеспечивающий быстрое терапевтическое воздействие [30]. Согласно современным международным и национальным рекомендациям, препаратами первого выбора являются ингаляционные короткодействующие β-агонисты (β2-адреномиметики) (сальбутамол, фенотерол), независимо от того, установлен диагноз астмы или нет<sup>4</sup>. Данные препараты обладают высокой селективностью и минимальными побочными эффектами при условии правильного их применения. Сальбутамол назначается в разовой дозе 100–200 мкг через дозированные аэрозольные ингаляторы, при необходимости со спейсером, либо 2,5 мг при использовании небулайзера. Препарат Новатрон выпускается в удобных для дозирования ампулах Политивист, где в 1 мл раствора содержится 1 мг сальбутамола. Выраженный бронхолитический эффект Новатрона наступает через 5 минут и сохраняется на протяжении 3–6 часов. Преимуществом лекарственного средства является и отсутствие консервантов в растворе.

При выраженной бронхообструкции проводится стартовая трехкратная ингаляция β2-агониста короткого действия или в комбинации с ипратропия бромидом в течение 1 часа через равные временные интервалы под наблюдением врача [8, 9].

Комбинированные препараты, сочетающие β2-агонисты и М-холинолитики, широко применяются в терапии бронхиальной обструкции. Эффективность комбинированных препаратов обусловлена рецепторными особенностями детей: высокой чувствительностью М-холинорецепторов с младенчества при наличии относительно небольшого количества адренорецепторов, постепенно увеличивающегося по мере роста ребенка. Сочетание в одном лекарственном средстве фенотерола и ипратропия бромида позволяет одновременно воздействовать на оба типа рецепторов. Оптимальным путем введения является небулайзер [31].

Комбинированный препарат Астмасол (раствор для ингаляций) содержит ипратропия бромид 0,25 мг/мл и фенотерол 0,5 мг/мл. Для детей выпускается в форме юнидоз: 0,5 мл/1 мл/2 мл в комплекте с растворителем (натрия хлоридом). Немаловажная составляющая — отсутствие консервантов в растворе.

С учетом неоспоримой роли воспаления в развитии бронхообструкции в терапии этого состояния широко применяют ингаляционные кортикостероиды (ИКС) [8], давно зарекомендовавшие себя как эффективное средство при обструктивном бронхите и бронхиальной астме у детей. ИКС дают универсальный противовоспалительный эффект, при ингаляционном введении таргетно действуют на клетки дыхательного эпителия, участвуя в регуляции транскрипции генов клеточ-мишеней. Это ведет к повышению продукции противовоспалительных агентов (липокортин 1) и снижению количества провоспалительных цитокинов — ИЛ, ФНО. Среди ИКС наиболее хорошо изученным и эффективным является будесонид. При лечении бронхообструкции он применяется с помощью небулайзера. В бронхах молекула будесонида конъюгируется с длинноцепочечными жирными кислотами, что обеспечивает его пролонгированное (до 24 часов) действие. При острой обструкции небулизированный будесонид назначается в дозе 0,5 мг 2 раза в день на протяжении 7 дней [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение бронхиальной обструкции у детей ставит перед педиатром ответственную задачу рационального подбора лекарственных средств. Выбор конкретных препаратов должен быть патогенетически оправданным и учитывать как индивидуальные особенности ребенка, так и механизмы действия и особенности фармакокинетики лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cutrera R., Baraldi E., Indinnimeo L. et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital. J. Pediatr.* 2017; 43(1): 31. DOI: 10.1186/s13052-017-0348-x
2. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2018; 1(II): 99–103. [Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *Rus. Med. J. Medical Review.* 2018; 1(II): 99–103. (in Russian)]

3. К вопросу о симптоматической терапии респираторных инфекций детей в сезон COVID-19. Обзор выступлений И.Н. Захаровой. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020; 4: 25–30. [On the issue of symptomatic treatment of respiratory infections in children during the COVID-19 season. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020; 4: 25–30. (in Russian)]. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200579
4. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(14): 422–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
5. Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Самитова Э.Р. и др. Новая коронавирусная инфекция в детском возрасте: обзор литературы

<sup>3</sup> Ингасалин. Инструкция по применению медицинского изделия. URL: [https://solopharm.com/static/instruction/126\\_ru.pdf](https://solopharm.com/static/instruction/126_ru.pdf) (дата обращения — 15.02.2021).

<sup>4</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Main Report. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports> (дата обращения — 15.02.2021).

- ры и клиническое наблюдение. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020; 4: 31–7. [Malakhov A.B., Gutyrychik T.A., Samitova E.R. et al. Novel coronavirus infection in childhood: literature review and clinical observation. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020; 4: 31–7. (in Russian)]. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200560
6. Genne H.A., Афанасьева О.И., Заплатников А.Л. и др. Коронавирусная инфекция у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(5): 73–86. [Geppe N.A., Afanasyeva O.I., Zaplatnikov A.L. et al. Coronavirus infection in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020; 15(5): 73–86. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-73-86.
  7. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(5): 355–68. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
  8. Genne H.A., Иванова Н.А., Камаев А.В. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика М.: МедКом-Про; 2019. 78 с. [Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V. et al. Bronchial obstruction in pre-school children with acute respiratory viral infection: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention. М.: MedCom-Pro; 2019. 78 p. (in Russian)]
  9. Tang H.H.F., Teo S.M., Belgrave D.C.M. et al. Trajectories of childhood immune development and respiratory health relevant to asthma and allergy. *eLife*. 2018; 7: e35856. DOI: 10.7554/eLife.35856
  10. Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W. et al. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin. Transl. Allergy*. 2020; 10: 17. DOI: 10.1186/s13601-020-00322-1
  11. Nur Husna S.M., Siti Sarah C.O., Tan H.T. et al. Reduced occludin and claudin-7 expression is associated with urban locations and exposure to second-hand smoke in allergic rhinitis patients. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 1245. DOI: 10.1038/s41598-020-79208-y
  12. Steellant B., Seys S.F., Van Gerven L. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(3): 951–63.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.039
  13. Bergroth E., Aakula M., Elenius V. et al. Rhinovirus type in severe bronchiolitis and the development of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(2): 588–95.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.043
  14. Coverstone A.M., Wang L., Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma: the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2019; 39(3): 391–401. DOI: 10.1016/j.iac.2019.03.007
  15. Garcia-Garcia M.L., Calvo Rey C., Del Rosal Rabes T. Pediatric asthma and viral infection. *Arch. Bronconeumol.* 2016; 52(5): 269–73. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.11.008.
  16. Hallas H.W., Chawes B.L., Rasmussen M.A. et al. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: a prospective birth cohort study. *PLoS Med.* 2019; 16(1): e1002722. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002722
  17. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная терапия острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: как противостоять полипрагмазии? *Педиатрия (Приложение к Consilium Medicum)*. 2018; 3: 69–73. [Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Modern therapy of acute respiratory viral infections and influenza in children: how to resist polypharmacy? *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 69–73. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.3.69-73
  18. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; 11: 100–7. [Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechukurov D.V. et al. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Medical Council*. 2019; 11: 100–7. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-100-107
  19. Succar E.F., Turner J.H., Chandra R.K. Nasal saline irrigation: a clinical update. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9(suppl.1): S4–8. DOI: 10.1002/alr.22330
  20. King D., Mitchell B., Williams C.P. et al. Salinenasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD006821. DOI: 10.1002/14651858
  21. Генне Н.А., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(5): 14–20. [Geppe N.A., Ozerskaya I.V., Kolosova N.G. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 64(5): 14–20. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20
  22. Principi N., Esposito S. Nasal irrigation: an imprecisely defined medical procedure. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2017; 14: 516. DOI: 10.3390/ijerph14050516
  23. Bonnomet A., Luczka E., Coraux C. et al. Non-diluted seawater enhances nasal ciliary beat frequency and woundrepair speed compared to diluted seawater and normal saline. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6(10): 1062–8. DOI: 10.1002/alr.21782
  24. Тулунов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. *Медицинский совет*. 2019; 2: 76–81. [Tulunov D.A., Karпова E.P., Grabovskaya V.A. Irrigation and elimination therapy in the treatment of rhinological pathology in children. *Medical Council*. 2019; 2: 76–81. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81
  25. Петрова Д.В., Рудакова Д.М., Реуцкая Е.М. и др. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2016; 4: 65–9. [Petрова D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M. et al. The use of inhaled hypertonic saline and hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Practical Pulmonology*. 2016; 4: 65–9. (in Russian)]
  26. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 9: CD001506. DOI: 10.1002/14651858
  27. Bennett W.D., Henderson A.G., Ceppe A. et al. Effect of hypertonic saline on mucociliary clearance and clinical outcomes in chronic bronchitis. *ERJ Open Res.* 2020; 6(3): 00269–2020. DOI: 10.1183/23120541.00269-2020
  28. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C. et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 12: CD006458. DOI: 10.1002/14651858
  29. Köse S., Şehriyaroğlu A., Esen F. et al. Comparing the efficacy of 7%, 3% and 0.9% saline in moderate to severe bronchiolitis in infants. *Balkan Med. J.* 2016; 33(2): 193–7. DOI: 10.5152/balkanmedj.2016.16840
  30. Колосова Н.Г., Генне Н.А. Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию. *Педиатрия (Приложение к 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
  31. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2020; 17: 35–9. [Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. The value of the medicine fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Council*. 2020; 17: 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-35-39
  32. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. и др. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. *Доктор.Ру*. 2019; 9(164): 13–18. [Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G. et al. Using inhaled corticosteroids in children with bronchial obstruction and respiratory viral infections. *Doctor.Ru*. 2019; 9(164): 13–18. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18 ■

Поступила / Received: 25.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.03.2021



# Бактериальный лизат в терапии острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей

О.И. Пикуза<sup>1</sup>, Р.А. Файзуллина<sup>1</sup>, А.М. Закирова<sup>1</sup>, Т.Б. Мороз<sup>2</sup>, Э.Л. Рашитова<sup>1</sup>, Е.В. Волянюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

<sup>2</sup> ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница № 18»; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить клиническую эффективность добавления в схему лечения нового инновационного механического бактериального лизата и его влияние на местный иммунитет у детей с острыми (ОИДП) и рецидивирующими инфекциями дыхательных путей.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включили 97 детей, госпитализированных с неосложненным бронхитом средней тяжести. Участников разделили на две сопоставимые по всем параметрам отбора группы. Основная группа — 54 пациента в возрасте 3–10 лет, которым в дополнение к стандартной терапии назначали иммуномодулятор микробного происхождения (бактериальный лизат) по 1 таблетке в день сублингвально: 25 детям с острым бронхитом — курсом 10 дней; 29 детям с рецидивирующим течением бронхита — 3 курса по 10 дней с 20-дневными интервалами. В группу сравнения вошли 43 ребенка аналогичного возраста (22 с острым течением заболевания и 21 с рецидивирующим), получавшие только общепринятую терапию. Изучены результаты клинического осмотра и показатели локального иммунитета, по данным риноцитогаммы и цитокинового статуса.

**Результаты.** Клинический эффект от назначения бактериального лизата проявлялся снижением частоты рецидивов ОИДП в 2,4 раза. Длительность эпизодов острой респираторной инфекции сокращалась в 1,3 раза. Купирование респираторного синдрома на фоне приема бактериального лизата происходило через  $10,3 \pm 0,2$  дня, а у пациентов группы сравнения — через  $13,5 \pm 0,4$  дня ( $p = 0,041$ ). В основной группе отмечалось статистически значимое уменьшение количества нейтрофилов и эпителиальных клеток, по данным риноцитогаммы, и уровней интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли как маркеров системной воспалительной активации в дыхательных путях.

**Заключение.** Назначение препарата с профилактической и лечебной целью обеспечивает снижение заболеваемости детей, он характеризуется хорошей переносимостью, удобством применения и отсутствием нежелательных лекарственных реакций, что определяет высокую комплаентность детей и их родителей к лечению.

**Ключевые слова:** дети, острые и рецидивирующие инфекции, бактериальный лизат.

**Вклад авторов:** Пикуза О.И. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Файзуллина Р.А. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, отбор, обследование и лечение пациентов, утверждение рукописи для публикации; Закирова А.М. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, отбор, обследование и лечение пациентов; Мороз Т.Б. — обработка, анализ и интерпретация данных, отбор, обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания; Рашитова Э.Л. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, сбор клинического материала, перевод на английский язык; Волянюк Е.В. — статистическая обработка данных, сбор клинического материала.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитова Э.Л., Волянюк Е.В. Бактериальный лизат в терапии острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 11–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-11-16

## Bacterial Lysate in the Therapy of Acute and Recurrent Respiratory Infections in Children

O.I. Pikuza<sup>1</sup>, R.A. Faizullina<sup>1</sup>, A.M. Zakirova<sup>1</sup>, T.B. Moroz<sup>2</sup>, E.L. Rashitova<sup>1</sup>, E.V. Volyanyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

<sup>2</sup> Central City Clinical Hospital No.18; 2a Zorge Str., Kazan, Russian Federation 420073

## ABSTRACT

**Study Objective:** To study the clinical efficacy of adding the novel mechanical bacterial lysate to the therapy and its effect for the local immunity in children with acute and recurrent respiratory infections in children.

Пикуза Ольга Ивановна — профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 1341-4580. <https://orcid.org/0000-0001-5332-8630>. E-mail: pikuza.ol@yandex.ru

Файзуллина Резеда Абдулахатовна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 3435-5952. <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>. E-mail: r868@mail.ru (Окончание на с. 12.)



**Study Design:** comparative study.

**Materials and Methods.** The study included 97 children hospitalised with uneventful moderate bronchitis. The subjects were divided into two groups comparable on all selection parameters. Study group: 54 patients, 3 to 10 years old, who had a microbial immunomodulator (bacterial lysate) added to the standard therapy, 1 sublingual tablet once daily; 25 children with acute bronchitis — for 10 days; 29 children with recurrent bronchitis — 3 x 10 days with 20-day intervals. Control group included 43 children of the same age (22 subjects with acute disease and 21 — with recurrent disease) who were prescribed general therapy only. Clinical examination results and local immunity were assessed using rhinocytogram and cytokine status.

**Study Results.** The clinical effect of the bacterial lysate was 2.4-fold reduction in acute respiratory infection rate. Acute respiratory infection duration reduced by 1.3 times. Arrest of the respiratory syndrome with the help of bacterial lysate was recorded in  $10.3 \pm 0.2$  days, while in control group it was  $13.5 \pm 0.4$  days ( $p = 0.041$ ). The study group demonstrated statistically significant reduction in the neutrophil and epithelial cell count (rhinocytogram), interleukin-8 and tumour necrosis factor  $\alpha$ , markers of a system respiratory inflammation.

**Conclusion.** Prescription of the product for prevention and therapy ensures reduction in morbidity rates; it is well-tolerated, easy-to-use and has no adverse drug reactions, facilitating compliance in children and their parents.

**Keywords:** children, acute and recurrent infections, bacterial lysate.

**Contributions:** Pikuza, O.I. — thematic publications reviewing; study design; manuscript preparation; review of critically important material; Faizullina, R.A. — data processing, analysis and interpretation; manuscript preparation; selection, examination and management of patients; approval of the manuscript for publication; Zakirova, A.M. — collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation; manuscript preparation; selection, examination and management of patients; Moroz, T.B. — data processing, analysis and interpretation; selection, examination and management of patients; review of critically important material; Rashitova, E.L. — thematic publications reviewing; statistical data processing; collection of clinical materials; translation into English; Volyanyuk, E.V. — statistical data processing; collection of clinical materials.

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

**For citation:** Pikuza O.I., Faizullina R.A., Zakirova A.M., Moroz T.B., Rashitova E.L., Volyanyuk E.V. Bacterial Lysate in the Therapy of Acute and Recurrent Respiratory Infections in Children. *Doctor.Ru.* 2021; 20(3): 11–16. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-11-16

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема респираторной патологии наиболее актуальна в педиатрической практике в связи с высокой заболеваемостью и большим риском формирования осложнений [1, 2]. Не исключено, что причинами предрасположенности детей к неблагоприятному воздействию ксенобиотиков и вирусно-бактериальных агентов следует считать снижение иммунных резервов здоровья, нерациональное питание и ряд социальных факторов [3–5]. В сложившейся ситуации высокая вероятность частых рецидивов и торпидного течения обострений бронхолегочной патологии [6]. Все вышесказанное обуславливает большой интерес к проблеме профилактики и лечения инфекций дыхательных путей.

Преобладающими этиологическими агентами острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) принято считать вирусы (респираторно-синцитиальный, парагриппа, адено-, рино-вирусы и другие) [7]. Поврежденный вирусами эпителий дыхательных путей становится уязвимым для развития вирусно-бактериальной ассоциации. Известно, что в 15–20% случаев ОИДП вызывают непосредственно бактерии [5].

Респираторным патогенам присуща быстрая изменчивость, и специфический иммунитет к ним сохраняется недолго. Пристальное внимание многих исследователей приковано к средствам с вакциноподобным эффектом, направленным на создание специфического иммунитета против одного и более возбудителей инфекции респираторного тракта. К таким средствам относятся бактериальные лизаты, реализующие избирательный иммунный ответ. Примечательно,

что эти иммунокорректоры можно применять в острый период заболевания, тем более что они оказывают положительное адаптогенное действие на иммунную систему.

Среди большого спектра иммуномодуляторов с целью коррекции иммунного гомеостаза особое внимание должно быть уделено иммуномодуляторам микробного происхождения [8–10].

Проведены 15 рандомизированных клинических исследований с участием 2557 пациентов (детей и взрослых). Метаанализ исследований показал, что бактериальный лизат, состоящий из 8 микробных тел (13 штаммов), наиболее эффективен при рекуррентных инфекционных процессах в педиатрической практике [11]. Как и другие бактериальные лизаты, он оказывает специфическое вакцинирующее действие.

Для указанного бактериального лизата сроки воздействия на иммунный статус составляют около 6 месяцев, поэтому его не относят к классическим вакцинам, а говорят о «вакцинирующем действии». Изучалось его взаимодействие со многими лекарственными средствами, но значимые результаты не отмечены, поэтому лизат можно назначать с антибактериальными, антигистаминными препаратами и другими. Клинически важно, что назначение бактериального лизата уменьшает длительность приема антибиотиков, сокращает продолжительность и тяжесть заболевания, что в итоге снижает стоимость всего курса лечения. В настоящее время в практической медицине с целью профилактики и лечения инфекций дыхательных путей все шире используются новые поколения микробных лизатов.

*Закорова Альфия Мидхатовна — доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, к. м. н., доцент. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 4214-9400. <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>. E-mail: azakirova@gmail.com*

*Мороз Татьяна Борисовна — к. м. н., заведующая детским стационаром ГАУЗ «Центральная ГКБ № 18». 420073, Россия, г. Казань, ул. Зорге, д. 2а. eLIBRARY.RU SPIN: 9675-4243. <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>. E-mail: dsqb18@mail.ru*

*Рашитова Элина Ленаровна — преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 1196-2131. <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>. E-mail: elina.rashitova@gmail.com*

*Волянюк Екатерина Вячеславовна — студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 1924-4864. <https://orcid.org/0000-0003-0644-5142>. (Окончание. Начало см. на с. 11.)*

**Цель исследования:** изучить клиническую эффективность добавления в схему лечения механического бактериального лизата и его влияние на местный иммунитет у детей с острыми и рецидивирующими инфекциями дыхательных путей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России и в лаборатории ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в период с 2020 по 2021 г. В исследование включили 97 детей, госпитализированных с неосложненным бронхитом средней тяжести. Их разделили на две группы, сопоставимые по всем критериям отбора (степени тяжести процесса, отсутствию осложнений, кратности рецидивов).

Основная группа сформирована из 54 пациентов в возрасте от 3 до 10 лет: 25 детей с острым течением воспалительного процесса (первая основная подгруппа) и 29 с рецидивирующим течением — эпизоды бронхита отмечались 3 и более раз в год (вторая основная подгруппа). У этих детей в состав общепринятой терапии (обильное питье, дренаж грудной клетки, противовоспалительная терапия, стимуляция кашлевого рефлекса, муколитические средства, в случае рецидивирующего бронхита — бронхоспазмолитическая терапия) с первого дня госпитализации включали бактериальный лизат. Он активирует выработку специфических антител к 8 видам бактерий и 13 их штаммам, включенным в его состав: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типов TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae* B, *Neisseria catarrhalis*.

Принципиальное отличие механического способа получения бактериального лизата состоит в том, что при такой технологии сохраняются крупнодисперсные антигены, что обеспечивает высокий иммуногенный потенциал. Применяемые во врачебной практике бактериальные лизаты производятся химическим способом, при котором крупнодисперсные антигены бактериальных стенок разрушаются, что снижает их иммуногенность.

Препарат назначали при острых эпизодах инфекций дыхательных путей по 1 таблетке (7 мг), содержащей лизаты указанных выше бактерий, в день сублингвально до исчезновения симптомов заболевания, в среднем до 10 дней. При рецидивирующем течении заболевания независимо от наличия/отсутствия проявлений признаков респираторной инфекции лечение проводили в три цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами. Старт первого цикла — с момента госпитализации пациента в стационар.

В группу сравнения вошли 43 ребенка 3–10 лет, получавшие только общепринятую терапию, сопоставимую с таковой у детей основной группы, но без бактериального лизата: 22 ребенка с острым течением респираторной инфекции (первая подгруппа сравнения), 21 больной с рецидивирующим — эпизоды бронхита отмечались 3 и более раз в год (вторая подгруппа сравнения).

Критерии включения: подписанное добровольное информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании, возраст 3–10 лет, наличие острой респираторной патологии верхних и нижних дыхательных путей, отрицание проведения противовирусной и иммуномодулирующей терапии, предшествующей настоящему исследованию, в течение 1 месяца.

Выделение и идентификация этиологически значимых возбудителей основывались на бактериологическом исследовании индуцированной мокроты. Среди возбудителей чаще всего выделялись *S. aureus*, *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae* (типов TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *K. pneumoniae*, *H. influenzae* B. Кроме того, для оценки резервов местного иммунитета изучали клеточный состав назального секрета по количественному содержанию нейтрофилов и эпителиальных клеток. Определяли также выраженность воспалительного поражения респираторного тракта по уровням провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  методом ИФА: использовали наборы фирмы «Вектор-Бест», чувствительность анализа — менее 1 пг/мл.

Все исследования и введение бактериального лизата осуществляли после информированного согласия родителей в соответствии с законом об иммунопрофилактике инфекционных болезней<sup>1</sup>.

При динамическом наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев и более оценивали эффективность препарата по частоте рецидивов острых респираторных инфекций, длительности клинических проявлений, а также по количественному составу клеточных элементов в носовом секрете и цитокиновому профилю. Мониторинг нежелательных реакций, связанных с использованием бактериального лизата, производили на всем протяжении лечения.

В ходе обследования и при постановке клинического диагноза применялись общепринятые методы: оценка данных анамнеза, анализ соматического статуса, результатов лабораторных и инструментальных исследований (общего анализа крови, общего анализа мочи, анализа кала на яйца глист и цисты лямблий, соскоба на яйца остриц).

У всех детей выполнялось микробиологическое исследование индуцированной мокроты. По показаниям проводили исследование ФВД, рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, УЗИ органов брюшной полости, консультации узких специалистов (невролога, кардиолога, аллерголога, отоларинголога).

Для статистического анализа данных применяли пакет Statistica for Windows 10.0 (StatSoft), методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) и средней ошибки данной величины (m). Различия средних сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для статистического анализа данных применяли пакет Statistica for Windows 10.0 (StatSoft), методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) и средней ошибки данной величины (m). Различия средних сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для статистического анализа данных применяли пакет Statistica for Windows 10.0 (StatSoft), методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) и средней ошибки данной величины (m). Различия средних сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проанализирована динамика клинических параметров обследованных детей обеих групп. Назначение изучаемого бактериального лизата позволило достичь более выраженной положительной симптоматической динамики, чем в группе сравнения. Частота острых респираторных заболеваний и обострений рецидивирующих у наблюдаемых детей до и после иммунотерапии представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, клинический эффект назначения бактериального лизата проявлялся снижением

<sup>1</sup> Федеральный закон от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (редакция от 07.03.2018). URL: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_20315](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20315) (дата обращения — 15.02.2021).



частоты рецидивов ОИДП в 2,4 раза. Длительность эпизодов острой респираторной инфекции сокращалась в 1,3 раза. Купирование респираторного синдрома на фоне приема бактериального лизата происходило через  $10,3 \pm 0,2$  дня, а у пациентов группы сравнения — через  $13,5 \pm 0,4$  дня ( $p = 0,041$ ). Указанные положительные эффекты обусловлены включением в комплекс терапии ОИДП бактериального лизата (табл. 2).

Показатели клеточного состава назального секрета в динамике на фоне различных схем терапии отражены в таблице 3. В назальном секрете обследованных пациентов на момент поступления отмечалось высокое количественное содержание нейтрофилов. При повторном исследовании через 9–10 дней в обеих группах среднее значение изучаемого показателя снизилось, тем не менее индивиду-

альный анализ выявил, что на фоне общепринятого лечения число нейтрофилов мало отличалось от исходных величин, в то время как в группе бактериального лизата регистрировалось существенное снижение количества нейтрофильных гранулоцитов и эпителиальных клеток. Поскольку нейтрофилы являются маркерами острого воспаления, можно, по-видимому, судить об эффективности исследуемого препарата по уменьшению их числа.

Интерес представляют результаты исследования влияния бактериального лизата на медиаторы воспаления. Отмечена взаимосвязь регресса клинической симптоматики и динамики цитокинового спектра и клеточного состава. Так, в период обострения респираторной инфекции наблюдалось существенное повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , а при завершении лечения

Таблица 1 / Table 1

**Частота острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) и обострений рецидивирующего заболевания у наблюдаемых детей до и после иммунотерапии,  $M \pm m$**   
**Incidence of acute respiratory infections (ARI) and recurrences in followed-up children before and after immunotherapy,  $M \pm m$**

Группы / Group	Частота эпизодов ОИДП в течение года / Annual ARI events		Частота обострений рецидивирующего заболевания в течение года / Annual recurrences	
	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy
Основная группа / Main group	$3,14 \pm 0,17$	$2,13 \pm 0,06^*$	$3,27 \pm 0,17$	$1,36 \pm 0,05^{**}$
Группа сравнения / Comparison group	$3,33 \pm 0,25$	$2,72 \pm 0,11^*$	$3,44 \pm 0,09$	$1,93 \pm 0,07^*$

Примечание. Отличия от показателей до иммунотерапии статистически значимы: (\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*) —  $p < 0,01$ .

Note. Statistically significant differences vs. before immunotherapy: (\*) —  $p < 0.05$ ; (\*\*) —  $p < 0.01$ .

Таблица 2 / Table 2

**Иммунологическая эффективность механического бактериального лизата**  
**Immunological efficacy of mechanical bacterial lysate**

Иммунный ответ на уровне слизистых оболочек / Immune response of mucous membranes	Общий иммунный ответ / Overall immune response
Захват антигенов, содержащихся в бактериальном лизате, дендритными клетками на уровне слизистой оболочки полости рта / Capture of antigens from bacterial lysate by dendritic cells in oral mucosa	Увеличение числа Т-хелперов CD4+ / Increased T-helper CD4+ count
Созревание, активация и миграция дендритных клеток к шейному лимфатическому узлу / Maturation, activation and migration of dendritic cells to cervical node	Уменьшение числа Т-супрессоров / Reduced T-suppressor count
Увеличение числа специфических иммуноглобулинов, компетентных для опсонизации, в слюне в среднем на 250% / Increase in the number of specific opsonization-competent immunoglobulins in saliva by approx. 250%	Увеличение числа В-клеток памяти / Increased B-memory cell count
–	Увеличение числа сывороточных иммуноглобулинов / Increased serum immunoglobulin count (IgA, IgG, IgM)
–	Поступление в кровь иммунокомпетентных клеток (Т-хелперов, плазматических клеток, NK-клеток) и иммуноглобулинов / Entry of immunocompetent cells into blood (T-helpers, plasma cells, natural killers) and immunoglobulins
–	Фагоцитоз бактерий гранулоцитами / Bacterial phagocytosis with granulocytic cells

**Клеточный состав назального секрета у обследованных пациентов в динамике на фоне различных схем терапии, количество в поле зрения (M ± m)**

Cell composition of nasal discharge in followed-up patients prescribed various therapies, per HPF (M ± m)

Клетки / Cells	До лечения / Before therapy				После лечения / After therapy			
	первая подгруппа сравнения / first control sub-group	вторая подгруппа сравнения / second control sub-group	первая основная подгруппа / first study group	вторая основная подгруппа / second study group	первая подгруппа сравнения / first control sub-group	вторая подгруппа сравнения / second control sub-group	первая основная подгруппа / first study group	вторая основная подгруппа / second study group
Нейтрофилы / Neutrophils	52,6 ± 1,8	54,3 ± 2,1	52,5 ± 2,3	54,8 ± 2,2	47,5 ± 1,2	50,6 ± 1,2	38,1 ± 1,3*	40,4 ± 1,5*
Эпителиальные клетки / Epithelial cells	54,8 ± 2,1	56,3 ± 2,3	54,3 ± 2,4	56,8 ± 2,2	52,5 ± 2,4	55,6 ± 2,2	42,9 ± 2,2**	45,8 ± 1,5**
Лимфоциты / Lymphocytes	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,06	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,07	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,02	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,03
Эозинофилы / Eosinophils	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,6	2,2 ± 0,1	2,4 ± 0,6	2,1 ± 0,06	2,3 ± 0,3	1,2 ± 0,07*	1,5 ± 0,08**

Примечание. Здесь и в таблице 4: отличия от подгрупп сравнения статистически значимы: (\*) — p < 0,01; (\*\*) — p < 0,05.

Note. Here and in Table 4: statistically significant differences between sub-groups: (\*) — p < 0.01; (\*\*) — p < 0.05.

с использованием бактериального лизата уровень ФНО-α уменьшился. У пациентов группы сравнения он продолжал оставаться на высоком уровне (табл. 4). Еще более выраженный положительный эффект от включения бактериального лизата в комплексную терапию нами отмечен в отношении ИЛ-8: моменту клинического выздоровления его уровень снизился в среднем в 3 раза и значимо отличался от такового в группе сравнения.

Подъязычное введение после растворения таблетки обеспечивает доступность антигенов для иммунных клеток миндалин глоточного кольца и быстрый иммунный ответ. Данный способ удобен для применения 1 раз в день и позволяет не вовлекать в процесс ЖКТ, где качество антигенов может пострадать.

Наряду с выраженной положительной динамикой клинико-лабораторных показателей у пациентов с ОИДП после назначения бактериального лизата, нами отмечены высокая комплаентность пациентов, безопасность и хорошая переносимость

препарата, его совместимость с другими лекарственными средствами, технически несложный прием и отсутствие нежелательных лекарственных реакций.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Острые и рецидивирующие инфекции дыхательных путей сопровождаются нарушением межклеточной кооперации, напряжением процессов иммунного реагирования, что угнетает адаптационные резервные возможности организма и обосновывает проведение иммунокоррекции.

Применение первого механического бактериального лизата с высокой иммуногенностью, подтвержденной клиническими исследованиями, в комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей снижает частоту их обострений в 2,4 раза, сокращает длительность болезни в 1,3 раза, оказывает положительное влияние на показатели мукозального иммунитета и цитокиновый спектр. По позитивным изменениям в риноцитограмме мы можем судить

Таблица 4 / Table 4

**Содержание цитокинов интерлейкина (ИЛ) 8 и фактора некроза опухоли (ФНО) α в назальном секрете у обследованных пациентов в динамике на фоне различных схем терапии, пг/мл (M ± m)**

Interleukin-8 (IL-8) and tumour necrosis factor α (TNF-α) cytokines in nasal discharge in followed-up patients with various therapies, pg/mL (M ± m)

Цитокины / Cytokines	До лечения / Before therapy				После лечения / After therapy			
	первая подгруппа сравнения / first control sub-group	вторая подгруппа сравнения / second control sub-group	первая основная подгруппа / first study group	вторая основная подгруппа / second study group	первая подгруппа сравнения / first control sub-group	вторая подгруппа сравнения / second control sub-group	первая основная подгруппа / first study group	вторая основная подгруппа / second study group
ИЛ-8 / IL-8	108,9 ± 4,6	112,4 ± 5,3	110,3 ± 5,4	113,1 ± 6,4	83,8 ± 2,2	97,5 ± 3,3	27,2 ± 1,6*	39,2 ± 1,8*
ФНО-α / TNF-α	2,5 ± 0,6	2,7 ± 0,7	2,5 ± 0,4	2,7 ± 0,7	2,1 ± 0,8	2,6 ± 0,5	1,3 ± 0,08**	1,5 ± 0,04**

о завершении воспалительного процесса и восстановлении показателей местного иммунитета. Сказанное подтверждается статистически значимым улучшением параметров цитокинового статуса и стабилизацией показателей ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  как маркеров системной воспалительной активации в дыхательных путях.

Назначение препарата с профилактической и лечебной целью обеспечивает снижение заболеваемости детей, он характеризуется хорошей переносимостью, удобством применения и отсутствием нежелательных лекарственных реакций, что определяет высокую комплаентность детей и их родителей к лечению.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. *Практическая медицина*. 2017; 7(99): 68–73. [Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. Features of mucosal immunity in preschool children with community-acquired pneumonia occurring against the background of recurrent respiratory diseases. *Practical Medicine*. 2017; 7(99): 68–73. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-139-143
2. Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитов Л.Ф. и др. Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10(2): 34–9. [Zakirova A.M., Moroz T.B., Rashitov L.F. et al. Plant extract based medication “Abisil” administration experience in children with acute bronchitis. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017; 10(2): 34–9. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).34-39
3. Fokkens W., Lund V., Hopkins C. et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58(suppl.29): S1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
4. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Тулина А.С. и др. Сравнительная эффективность различных методов терапии острого инфекционного риносинусита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2017; 12(6): 31–9. [Garashchenko T.I., Tarasova G.D., Tulina A.S. et al. A comparative efficacy of various therapies of acute infectious rhinosinusitis in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2017; 12(6): 31–9. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-31-39
5. Тюркина С.И., Минасян В.С., Савенкова М.С. и др. Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей. 2013; 12(1): 26–30. [Tyurkina S.I., Minasyan V.S., Savenkova M.S. et al. Treatment and prevention of adenoiditis with bacterial lysates in sickly children. *Children Infections*. 2013; 12(1): 26–30. (in Russian)]. DOI: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-26-30
6. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Лепусева И.В. и др. Топические бактериальные лизаты в педиатрической практике. *Фарматека*. 2020; 9: 31–7. [Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V. et al. Topical bacterial lysates in pediatric practice. *Farmateka*. 2020; 9: 31–7. (in Russian)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.9.31-37
7. American Academy of Pediatrics. [Chapter title]. In: Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W. et al., eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. URL: [https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12\\_interior.pdf](https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interior.pdf) (дата обращения — 15.03.2021).
8. Селькова Е.П., Оганесян А.С., Гудова Н.В. и др. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение*. 2019; 3: 10–12. [Selkova E.P., Oganasyan A.S., Gudova N.V. et al. Comprehensive approach to the acute respiratory viral infections treatment. *Rus. Med. J. Medical Review*. 2019; 3: 10–12. (in Russian)]
9. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Ильина Н.И. и др. Прима: педиатрические рекомендации по иммуностимулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М.: Медиа Сфера; 2017. 80 с. [Revyakina V.A., Astafieva N.G., Ilyina N.I. et al. Prima: paediatric recommendations for immunostimulative drugs in outpatient settings (consensus). М.: Media Sphere; 2017. 80 p. (in Russian)]
10. Закирова А.М., Пикуза О.И., Кадриев А.Г. и др. Новый взгляд на современные топические иммуномодуляторы в профилактике и лечении острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 6: 146. [Zakirova A.M., Pikuza O.I., Kadriev A.G. et al. New look at the topic immunomodulators in the prevention and treatment of acute and recurrent infections of respiratory ways. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 6: 146. (in Russian)]
11. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Аветисян Э.Е. и др. Возможности иммуностимулирующей терапии при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2017; 8: 8–12. [Svistushkin V.M., Starostina S.V., Avetisyan E.E. et al. Possibilities of immunostimulating therapy in respiratory infections of upper respiratory tracts. *Medical Council*. 2017; 8: 8–12. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-8-12

Поступила / Received: 09.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2021



# Активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом

А.В. Горяинова<sup>1</sup>, С.В. Поликарпова<sup>2</sup>, С.Ю. Семькин<sup>1</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>3</sup>, П.И. Михалаки<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить *in vitro* активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у детей с муковисцидозом (МВ), ретроспективно изучить динамику эффективности ингаляционного тобрамицина при лечении обострения бронхолегочного процесса у детей с МВ за 9 лет (2009–2018).

**Дизайн:** ретроспективный анализ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 173 ребенка с МВ в возрасте от 3 до 17 лет, медиана возраста в общей группе составила 11 [8; 15] лет. Участников разделили на группы сравнения, исходя из различных схем 14-дневной комбинированной антипсевдомонадной терапии: 42 ребенка получали цефепим 150 мг/кг + амикацин 20 мг/кг внутривенно (в/в) капельно; 48 участников — меропенем 100 мг/кг + амикацин 20 мг/кг в/в капельно; 83 пациента — цефтазидим 200 мг/кг в/в + тобрамицин (Брамитоб) 300 мг 2 раза в сутки ингаляции + ципрофлоксацин *per os* 30–40 мг/кг.

**Результаты.** После двухнедельного курса терапии 83 детей путем ингаляций тобрамицина в сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина и в/в введением цефтазидима из 150 штаммов патогенной флоры 123 (82%) штамма *P. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* были элиминированы ( $p < 0,001$  при сравнении с результатами бактериологического исследования бронхиального секрета перед началом терапии). В группах сравнения эффект был статистически значимо слабее: в группе цефепима и амикацина из 73 патогенных штаммов в контрольных образцах мокроты *P. aeruginosa* и *S. aureus* удалось добиться элиминации 32 (43,8%), а в группе меропенема и амикацина из 79 штаммов микробных патогенов только 28 (35,4%) удалось элиминировать.

У 50 оставшихся под наблюдением детей при поступлении в 2013 г. проведена противомикробная терапия с использованием ингаляционного тобрамицина по той же схеме, что и в 2009 г., и эффект элиминации *P. aeruginosa* был идентичным: из 61 штамма только 11 (18%) колоний патогенов сохраняли жизнеспособность, а 50 (82%) штаммов оказались элиминированными в образцах контрольной мокроты. Разница между количеством колоний синегнойной палочки и золотистого стафилококка до и после лечения оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Практически такой же эффект антимикробной терапии с ингаляционным тобрамицином отмечался и в 2018 г.: у 14 (70%) из 20 детей со штаммами *P. aeruginosa* наблюдалась санация мокроты в контроле ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Ингаляционный тобрамицин, несмотря на более чем 20-летний мировой опыт применения у пациентов с МВ, сохраняет клиническую эффективность и активность в отношении изолятов *P. aeruginosa* в схемах первичной эрадикации и лечения хронической синегнойной инфекции легких.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, ингаляционный тобрамицин.

**Вклад авторов:** Горяинова А.В. — написание текста статьи, подбор литературы; Семькин С.Ю. — проведение исследования, подсчет данных статистики; Поликарпова С.В. — написание и редактирование материалов по микробиологии; Каширская Н.Ю. — общая редакция статьи, утверждение рукописи в печать; Михалаки П.И. — работа над диаграммами.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Горяинова А.В., Поликарпова С.В., Семькин С.Ю., Каширская Н.Ю., Михалаки П.И. Активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 17–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-17-23

## Tobramycin Activity for *Pseudomonas Aeruginosa* spp. Isolated in Cystic Fibrosis Patients

A.V. Goryainova<sup>1</sup>, S.V. Polikarpova<sup>2</sup>, S.Yu. Semykin<sup>1</sup>, N.Yu. Kashirskaya<sup>3</sup>, P.I. Mikhailaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Children Clinical Hospital at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 117 Leningradsky Prosp., Moscow, Russian Federation 119571

<sup>2</sup> O.M. Filatov Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 23 Veshnyakovskaya Str., Moscow, Russian Federation 111539

<sup>3</sup> N.P. Bochkov Medical Genetics Scientific Centre; 1 Moskorechiye, Moscow, Russian Federation 15522

## ABSTRACT

**Study Objective:** To determine *in vitro* activity of Tobramycin for *Pseudomonas aeruginosa* spp. isolated in children with cystic fibrosis (CF); to retrospectively study the efficiency dynamics of inhalative Tobramycin in management of bronchopulmonary process exacerbation in children with CF aged 9 years old (2009–2018).

Горяинова Анастасия Васильевна (**автор для переписки**) — к. м. н., врач-педиатр, гастроэнтеролог ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117. E-mail: dr.goryainova@gmail.com (Окончание на с. 18.)



**Study Design:** retrospective analysis.

**Materials and Methods.** The study included 173 children with cystic fibrosis aged 3 to 17 years old; the median age in the general group was 11 [8; 15] years. Subjects were divided into two comparison groups, depending on various 14-day combined antipseudomonal therapy: 42 children were treated with Cefepime 150 mg/kg + Amikacin 20 mg/kg IV drop infusion; 48 subjects — with Meropenem 100 mg/kg + Amikacin 20 mg/kg IV drop infusion; 83 patients — with Ceftazidime 200 mg/kg IV + Tobramycin (Bramitob) 300 mg twice daily, inhalation + Ciprofloxacin *per os* 30–40 mg/kg.

**Study Results.** After the two-week therapy of 83 children with Tobramycin inhalations plus oral Ciprofloxacin and Ceftazidime IV, 123 (82%) out of 150 pathogenic *P. aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* spp. were eliminated ( $p < 0.001$  when compared to bacteriologic test results of pre-therapy bronchial mucus). Comparison groups demonstrated statistically significantly lower number of such subjects: in Cefepime + Amikacin group, 32 (43.8%) out of 73 pathogenic *P. aeruginosa* and *S. aureus* spp. were eliminated; whereas in Meropenem + Amikacin group, only 28 (35.4%) pathogens were eliminated out of 79 species.

Upon admission in 2013, 50 followed up children underwent antimicrobial therapy with inhalative Tobramycin using the same regimen as in 2009; the *P. aeruginosa* elimination was the same: 11 (18%) out of 61 pathogenic species remained viable, 50 (82%) species were eliminated, as demonstrated by control sputum. The difference between the number of *P. aeruginosa* and *S. aureus* colonies before and after therapy was statistically significant ( $p < 0.001$ ). Practically the same result after the use of inhalative Tobramycin was observed in 2018: 14 (70%) out of 20 children with *P. aeruginosa* spp. had their control sputum samples sanitised ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Despite a 20-year history of using in patients with cystic fibrosis, inhalative Tobramycin is still clinically efficient and potent for isolated *P. aeruginosa* as a component of primary eradication and management of chronic Pseudomonal lung infections.

**Keywords:** cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, inhalative Tobramycin.

**Contributions:** Goryainova, A.V. — text of the article; selection of references; Semykin, S.Yu. — study conduction; statistical data; Polikarpova, S.V. — preparation and editing of microbiology information; Kashirskaya, N.Yu. — overall article editing; approval of the manuscript for publication; Mikhailaki, P.I. — diagrams.

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

**For citation:** Goryainova A.V., Polikarpova S.V., Semykin S.Yu., Kashirskaya N.Yu., Mikhailaki P.I. Tobramycin Activity for *Pseudomonas Aeruginosa* spp. Isolated in Cystic Fibrosis Patients. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 17–23. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-17-23

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее часто встречающихся и изученных моногенных наследственных заболеваний, обусловленное мутациями в гене *CFTR* (трансмембранного регулятора проводимости МВ) [1]. Дегидратация секрета в легких, вызванная генетическим дефектом, приводит к обструкции дыхательных путей, присоединению бактериальной инфекции и развитию хронического воспалительного процесса. Прогрессирующее поражение бронхолегочной системы при МВ остается основной причиной смерти [2]. Ранняя диагностика и терапия, направленная на предотвращение колонизации и хронического инфицирования респираторного тракта патогенными микроорганизмами, является одним из условий благоприятного прогноза заболевания [3–5].

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), обладающие природной устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам, выраженной резистентностью к дезинфицирующим средствам и широко распространенные в различных медицинских организациях, включая больничные стационары, занимают важное место среди возбудителей хронической легочной инфекции у больных МВ [6]. К НГОБ, вызывающим инфекции у человека, принадлежат несколько видов возбудителей, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Chryseobacterium* spp.

При инфекциях нижних дыхательных путей у больных МВ наибольшее значение имеют *P. aeruginosa* и *B. cepacia* complex, определяющие во многих случаях неблагоприятный прогноз заболевания.

К факторам, затрудняющим уничтожение микроорганизмов в респираторном тракте больных МВ на фоне антибактериальной терапии (АБТ), относятся наличие у бактерий мукоидных фенотипов, их антибиотикорезистентность, возможность формировать биофильм, затрудняющий проникновение антибактериальных препаратов. Хронизация процесса чаще всего характеризуется трансформацией плоских колоний *P. aeruginosa* в мукоидные, нарушающие нормальные фагоцитарные функции, а также содействующие образованию биопленок [7–9].

Согласно данным национальных регистров и Европейского регистра за 2017 год, распространенность *P. aeruginosa* среди детей, больных МВ, вариабельна: от 6,75% ( $n = 286$ ) во Франции до 21,6% ( $n = 46$ ) в Израиле и 25,76% ( $n = 612$ ) в России. По сведениям Регистра США за 2018 год, общая частота взрослых и детей с МВ, инфицированных синегнойной палочкой, — 40% ( $n = 12\,310$  пациентов из 30 775 больных в США) [10, 11].

Разделение колонизации *P. aeruginosa* при МВ на интермиттирующую (высев *P. aeruginosa* хотя бы 1 раз при нормальном уровне преципитирующих антител) и хроническую инфекцию (повторяющийся высев *P. aeruginosa* в течение 6 и более месяцев подряд или менее полугода, но при наличии преципитирующих антител против *P. aeruginosa*) лежит в основе определения тактики АБТ при синегнойной инфекции.

При первичной колонизации *P. aeruginosa* возможность санации мокроты больных МВ значительно выше. Выделяемые при этом штаммы обычно имеют немуюкоидный фенотип, а количество мокроты невелико. В исследовании

Поликарпова Светлана Вениаминовна — к. м. н., заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ «ГКБ им. О.М. Филатова ДЗМ», 111539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23. E-mail: spolikarpova@mail.ru

Семькин Сергей Юрьевич — к. м. н., заведующий педиатрическим отделением ОСП Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117. E-mail: dr.semykin@mail.ru

Каширская Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». 15522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: kashirskayanj@mail.ru

Михалки Павел Иванович — врач-педиатр педиатрического отделения ОСП Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117. E-mail: pavelmihalaki@live.ru (Окончание. Начало см. на с. 17.)

по применению ингаляций колистина в комбинации с приемом ципрофлоксацина при первых высевах *P. aeruginosa* выявлены значительно более частая санация мокроты и снижение частоты развития хронической синегнойной инфекции, чем у больных МВ, не получавших лечение [12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании показано, что ингаляции тобрамицина при первом высеве *P. aeruginosa* эффективны для предупреждения хронической синегнойной инфекции [12].

В последующих многолетних исследованиях продемонстрировано, что активная АБТ позволяет предупредить или отсрочить формирование хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, более чем у 80% больных МВ [3, 13–15].

Если эрадикация *P. aeruginosa* после курса АБТ не произошла и у больного развилась хроническая синегнойная инфекция, назначение ингаляционной противосинегнойной терапии позволяет уменьшить риск обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений и улучшить показатели ФВД.

Ранее считалось, что санация бронхиального секрета от мукоидных форм *P. aeruginosa* при хронической синегнойной инфекции практически невозможна. Это обусловлено рядом факторов, прежде всего невозможностью достижения бактерицидных концентраций в условиях биофильма, содержащего вязкий алгинат. На фоне АБТ при хронической инфекции *P. aeruginosa* возможно лишь уменьшение степени обсемененности возбудителем бронхиального секрета. Однако в некоторых публикациях это положение опровергается [16, 17].

При хронической синегнойной инфекции вне обострения бронхолегочного процесса рекомендуется ингаляционная АБТ с использованием ингаляционных аминогликозидов и/или полимиксинов (уровень доказательности А) [18–21].

При ингаляционном пути доставки антибактериальный препарат попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации лекарственного средства непосредственно в очаге инфекции (от 100 до 200 мкг/мл) при низком его уровне в сыворотке крови, что дает дополнительные возможности для преодоления антибиотикорезистентности, часто наблюдаемой при МВ. При аэрозольном введении концентрации действующих веществ многократно превышают те, которых можно достичь при парентеральном способе вве-

дения. В связи с этим традиционные значения чувствительности *P. aeruginosa* к тобрамицину, которые установлены для парентерального и/или перорального введения, не подходят для оценки чувствительности *P. aeruginosa* при ингаляционном применении препарата [22, 23].

При получении высоких концентраций тобрамицина ( $T_{max}$ /минимальная подавляющая концентрация (МПК) = 8–12) в бронхиальном секрете возможно воздействие на формально устойчивые к АБТ штаммы *P. aeruginosa*. В 2005 году Испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам (Mesa Espanola de Normalizacion de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos) были рекомендованы более высокие точки отсечения для ингаляционных форм тобрамицина при определении чувствительности *P. aeruginosa*: для чувствительных штаммов МПК < 64 мг/л; для устойчивых штаммов МПК > 128 мг/л. В то же время для парентерального введения приняты следующие значения МПК: для чувствительных штаммов ≤ 4 мг/л; для устойчивых штаммов > 4 мг/л [24].

Применение критериев, установленных для определения чувствительности к ингаляционной форме, поможет более точно интерпретировать показатели чувствительности *P. aeruginosa* при ингаляционном пути введения тобрамицина [24].

**Цель исследования:** определить *in vitro* активность тобрамицина в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у детей с МВ, ретроспективно изучить динамику эффективности ингаляционного тобрамицина при лечении обострения бронхолегочного процесса у детей с МВ за 9 лет (2009–2018).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты бактериологического исследования бронхиального секрета и применения схемы АБТ детей с диагнозом МВ, наблюдавшихся в педиатрическом отделении Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2009 по 2018 г. В исследование включены 173 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, медиана возраста в общей группе составила 11 [8; 15] лет (Me [Q1; Q3]). Медиана ИМТ в исследуемой когорте — 16 [14; 17] кг/м<sup>2</sup>. Тяжесть течения МВ оценивалась по параметру ОФВ<sub>1</sub> в процентах от должного (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

### Характеристика обследованных детей Characteristics of children

Параметры / Parameter	Группа цефепима и амикацина / Cefepime + Amikacin group	Группа меропенема и амикацина / Meropenem + Amikacin group	Группа тобрамицина / Tobramycin group
Число детей / No. of children : • мальчики / boys • девочки / girls	42 14 28	48 25 23	83 26 57
Возраст, годы / Age, years (Me [Q1; Q3])	13 [10; 15]	12 [7; 14]	13 [11; 16]
Легкие нарушения вентиляционной функции легких (ОФВ <sub>1</sub> ≥ 70%) / Slightly impaired lung ventilation (forced expiratory volume <sub>1</sub> ≥ 70%)	16	27	33
Умеренные, средне-тяжелые и тяжелые нарушения вентиляционной функции легких (ОФВ <sub>1</sub> < 70% от должного) / Moderate, severe and extremely severe lung ventilation impairment (forced expiratory volume <sub>1</sub> < 70% of normal value)	26	21	50



У всех детей, включенных в исследование, отмечался хронический высеv *P. aeruginosa* из респираторного тракта (плоские и мукоидные штаммы как в монокультуре, так и в ассоциации с другими патогенами дыхательных путей) (табл. 2). Все дети госпитализировались с симптомами обострения бронхолегочного процесса.

Участников разделили на группы сравнения, исходя из различных схем 14-дневной комбинированной антипсевдомонадной терапии: 42 ребенка получали цефепим 150 мг/кг + амикацин 20 мг/кг в/в капельно; 48 участников — меропенем 100 мг/кг + амикацин 20 мг/кг в/в капельно; 83 пациента — цефтазидим 200 мг/кг в/в капельно + тобрамицин (Брамитоб) 300 мг 2 раза в сутки ингаляции + ципрофлоксацин *per os* 30–40 мг/кг.

Идентификацию микроорганизмов проводили культуральным методом с применением рутинных методик. МПК тобрамицина определяли с использованием градиентного метода (high range) E-test (BioMerieux, Франция), а также методом последовательных разведений как в варианте пограничных концентраций, так и в варианте серийных разведений на микробиологическом анализаторе BD Phoenix (США).

Мы провели исследование, в котором симитировали данные, полученные при клинических испытаниях ингаляционных тобрамицинов [24], когда была достигнута концентрация препарата в мокроте от 800 мкг/г мокроты при использовании тобрамицина в дозе 300 мг/5 мл до 1289 мкг/г мокроты при дозе 300 мг/4 мл.

В питательную среду для культивирования *P. aeruginosa* был добавлен тобрамицин в концентрациях 16–32 мкг/г, 800 мкг/г и более 1200 мкг/г. На данные среды проводился посев штаммов *P. aeruginosa*, которые при рутинном бактериологическом исследовании демонстрировали устойчивость *in vitro* с МПК > 16 мкг/мл. Оценка результата проводилась по способности указанных штаммов осуществлять рост на питательной среде с возрастающей концентрацией тобрамицина [25].

Чувствительность к антибактериальным препаратам оценивали в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004), с 2015 г. — согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2018).

Таблица 2 / Table 2

**Структура микробиологического пейзажа респираторного тракта обследованных детей**  
Microbiological pattern of respiratory channel of children

Микроорганизмы / Microorganism	Количество пациентов / No. of patients, n (%)
<i>Монокультуры / Pure cultures</i>	
<i>P. aeruginosa</i>	29 (34,9)
<i>Микробные ассоциации / Microbial clusters</i>	
<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. aeruginosa muc.</i>	43 (51,8)
<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. aeruginosa muc.</i> + метициллин-чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i> / <i>P. aeruginosa</i> + <i>P. aeruginosa muc.</i> + methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	11 (13,3)

При анализе количественных признаков выполнялась проверка характера их распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. При отличии распределения количественного признака от нормального он характеризовался при помощи медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Так как производилось сравнение связанных совокупностей (анализ «до — после») количественных переменных, измеренных по порядковой шкале, а распределение признаков было отлично от нормального, то применялся двухфакторный доленой дисперсионный анализ при аппроксимации на нормальность. При попарном сравнении полученных результатов для трех выборок в случае  $p < 0,05$  использовался критерий Тьюки.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ SPSS v.22. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Полученные нами результаты демонстрируют бóльшую эффективность комбинации ингаляционного тобрамицина 300 мг (в ампуле, 75 мг/мл) с пероральным фторхинолоном, чем у внутривенных аминогликозидов в комбинации с цефалоспоридами, карбапенемами. На рисунках 1 и 2 показано, что после двухнедельного курса терапии 83 детей путем ингаляций тобрамицина в сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина и в/в введении цефтазидима из 150 штаммов патогенной флоры 123 (82%) штамма *P. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* были элиминированы ( $p < 0,001$  при сравнении с результатами бактериологического исследования бронхиального секрета перед началом терапии). В группах сравнения эффект был статистически значимо слабее: в группе цефепима и амикацина из 73 патогенных штаммов в контрольных образцах мокроты *P. aeruginosa* и *S. aureus* удалось добиться элиминации 32 (43,8%), а в группе меропенема и амикацина из 79 штаммов микробных патогенов только 28 (35,4%) удалось элиминировать.

Рис. 1. Микробный пейзаж респираторного тракта у обследованных детей до лечения (число штаммов)

Fig. 1. Microbial pattern of respiratory channel of children before therapy (No. of species)

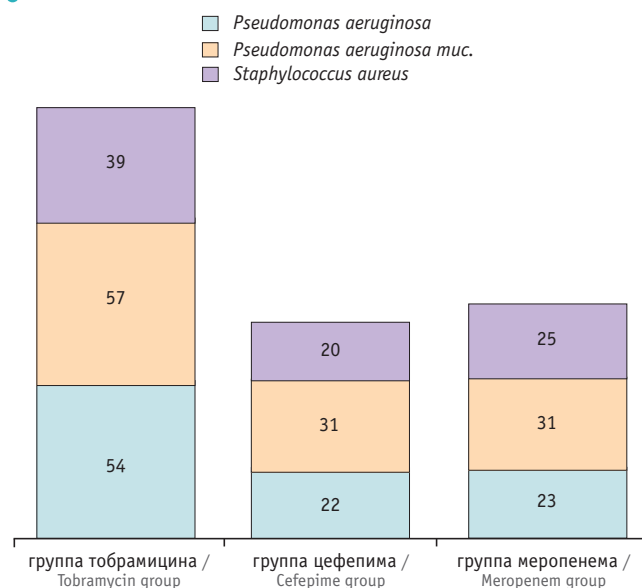
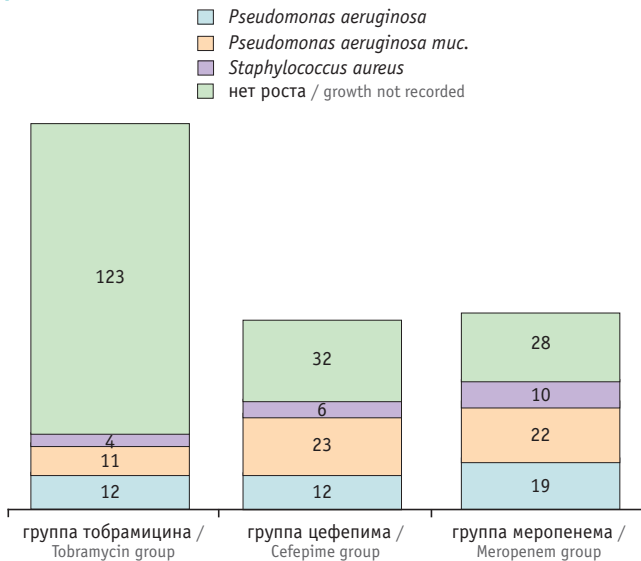


Рис. 2. Микробный пейзаж респираторного тракта у обследованных детей после лечения (число штаммов)

Fig. 2. Microbial pattern of respiratory channel of children after therapy (No. of species)



В 2013 г., через 4 года после начала наблюдения, из 83 детей с МВ, вошедших в группу ингаляционного тобрамицина, 33 ребенка были переведены во взрослую сеть по причине достижения совершеннолетия. У 50 оставшихся под наблюдением в педиатрическом отделении Российской детской клинической больницы детей при поступлении в 2013 г. проведена противомикробная терапия по той же антисинегнойной схеме, что и в 2009 г.: цефтазидим 200 мг/кг/сутки в/в капельно, ципрофлоксацин 30-40 мг/кг/*per os* и тобрамицин в ингаляциях 300 мг 2 раза в сутки 14 дней. Интересно, что эффект элиминации *P. aeruginosa* и *S. aureus* был идентичным: из 61 штамма у 50 детей только 11 (18%) колоний патогенов сохраняли жизнеспособность, а 50 (82%) штаммов оказались элиминированными в образцах контрольной мокроты. Разница между количеством колоний синегнойной палочки и золотистого стафилококка до и после лечения была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Практически такой же эффект антипсевдомонадной терапии с ингаляционным тобрамицином отмечался и в 2018 г.: из 83 детей в педиатрической сети остались 20 пациентов, которым вновь была назначена вышеописанная схема лечения на 2 недели. У 14 (70%) из 20 детей со штаммами *P. aeruginosa* наблюдалась санация мокроты в контроле ( $p < 0,001$ ).

Данные по эффективности схем АБТ с включением тобрамицина в ингаляциях представлены на рисунках 3 и 4.

При проведении клинических исследований ингаляционных тобрамицинов отмечено, что концентрация антибиотика в бронхиальном секрете достигает от 800 до 1200 мкг/мл, что гораздо выше МПК, определяемой в сыворотке крови больных МВ. Мы провели отдельное исследование, в которое включили 62 больных МВ с резистентностью *in vitro* (МПК  $\geq 16$  мг/л) синегнойной палочки к тобрамицину. Больные были разделены на три группы по возрастанию концентрации тобрамицина в питательной среде (32 мкг/г; 800 мкг/г и 1200 мкг/г).

При точке отсечения 32 мкг/г 30 плоских и 15 мукоидных штаммов синегнойной палочки не демонстрировали рост

на питательной среде с тобрамицином. При концентрации тобрамицина 800 мкг/г 7 плоских и 4 мукоидных штамма также не дали роста. При МПК  $> 1200$  мкг/г только 4 плоских и 2 мукоидных штамма *P. aeruginosa* дали рост на среде с тобрамицином, что позволило отнести их к истинно резистентным к ингаляционному тобрамицину. Штаммы, сохраняющие чувствительность при МПК 32 мг/л и до 800 мг/л, клинически «отвечают» на терапию ингаляционными аминогликозидами, в частности тобрамицином, не высеваются после завершения курса комбинированной АБТ с включением тобрамицина.

Полученный нами результат свидетельствует о том, что резистентность *P. aeruginosa* к тобрамицину *in vitro* не может

Рис. 3. Микробиологический пейзаж образцов мокроты 50 детей до и после комплексной антибактериальной терапии с включением тобрамицина в ингаляциях, 2013 год (число штаммов)

Fig. 3. Microbiological pattern of sputum samples from 50 children before and after complex antibacterial therapy with inhalative Tobramycin, 2013 (No. of species)

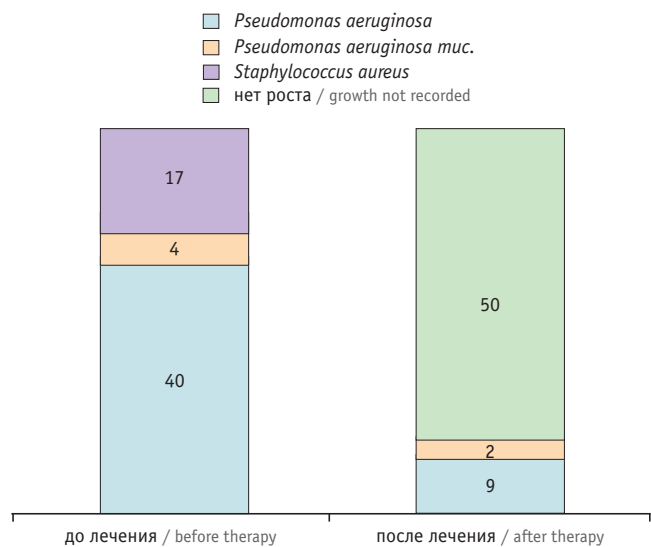
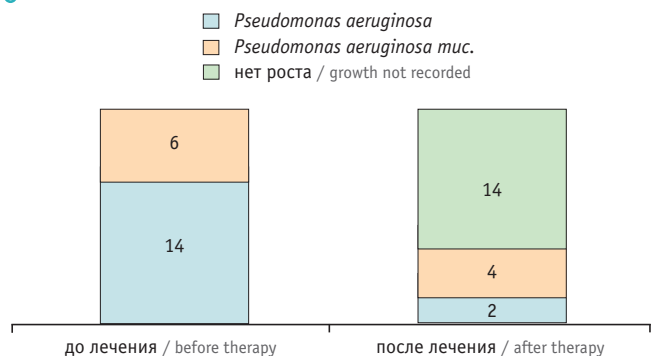


Рис. 4. Микробиологический пейзаж образцов мокроты до и после комплексной антибактериальной терапии с включением тобрамицина в ингаляциях, 2018 год (число штаммов)

Fig. 4. Microbiological pattern of sputum samples from 50 children before and after complex antibacterial therapy with inhalative Tobramycin, 2018 (No. of species)



являться основанием для отказа от его использования при борьбе с хронической синегнойной инфекцией или для прекращения такой терапии при наличии выраженного клинического эффекта от лечения.

На рисунке 5 приведены данные по чувствительности 110 штаммов *P. aeruginosa* к ингаляционному тобрамицину и минимальному проценту резистентности патогена. После 2-недельного курса антипсевдомонадной терапии с включением тобрамицина в ингаляциях 2 из 10 резистентных плоских штаммов и 2 из 4 мукоидных сохранили резистентность *in vitro* и *in vivo*, при этом 42 плоских и 46 мукоидных штаммов оказались чувствительными и не высевались при контрольном исследовании бронхиального секрета по окончании курса антимикробной терапии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

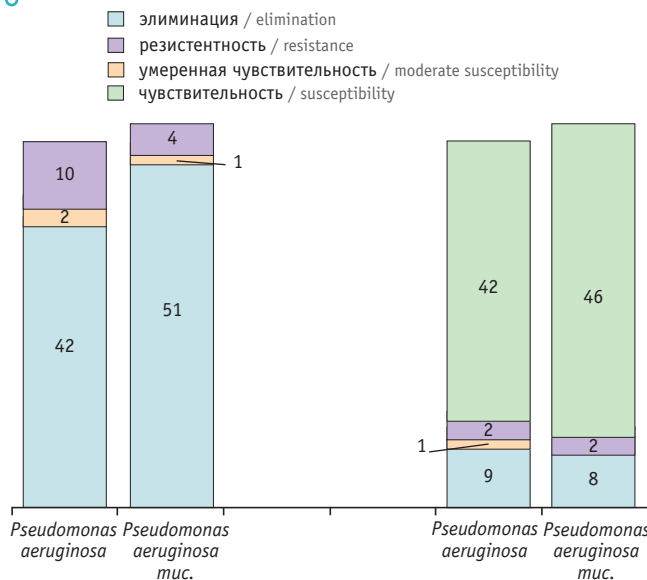
В статье представлен опыт 9-летнего успешного применения ингаляционного аминогликозида тобрамицина в схемах комбинированной противомикробной терапии (в сочетании с внутривенными и пероральными формами лекарственных средств, направленных на борьбу с инфекцией респираторного тракта, ассоциированной с *P. aeruginosa*). Продемонстрировано отсутствие роста синегнойной палочки в подавляющем числе случаев в контрольных образцах мокроты после 14-дневной терапии, проведенной у детей с хронической *P. aeruginosa*-инфекцией дыхательных путей в 2009, 2013 и 2018 г.

Критерии «чувствительный», «умеренно чувствительный», «резистентный», основанные на сывороточной концентрации антимикробных препаратов, при борьбе с хронической синегнойной инфекцией теряют свою значимость, так как концентрация антибактериального препарата в бронхиальном секрете при ингаляционном пути введения многократно превышает ту, которой можно достичь при парентеральном введении. Это значит, что показанием для применения ингаляционного тобрамицина является не только наличие *in vitro*-чувствительных штаммов *P. aeruginosa*. Следует признать ошибочной практику отмены ингаляционного антибиотика или отказа от его назначения при получении результата МПК > 16 мг/л. Эффективность антимикробной терапии следует оценивать клинически — по динамике обратного развития симптомов обострения бронхолегочного процесса — и бактериологически — по окончании курса лечения.

Оценку чувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов с МВ, к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов нужно проводить в соответствии

Рис. 5. Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* (n = 110) к ингаляционному тобрамицину в 2009 году до и после лечения (курс терапии — 14 дней)

Fig. 5. *Pseudomonas aeruginosa* (n = 110) susceptibility to inhalative Tobramycin in 2009 before and after therapy (duration: 14 days)



с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [27]. У устойчивых к тобрамицину штаммов *P. aeruginosa* рекомендуется вычислять значение МПК. Полученные показатели МПК необходимо интерпретировать, применяя более высокие точки отсечения для ингаляционного тобрамицина при определении клинической чувствительности/устойчивости *P. aeruginosa*. Штаммы с МПК ≤ 64 мг/л следует относить к чувствительным для ингаляционного применения, с МПК ≥ 128 мг/л — к устойчивым.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Ингаляционный тобрамицин, несмотря на более чем 20-летний мировой опыт применения у пациентов с муковисцидозом, сохраняет клиническую эффективность и активность в отношении изолятов *Pseudomonas aeruginosa* в схемах первичной эрадикации и лечения хронической синегнойной инфекции легких.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Welsh M.J., Smith A.E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993; 73(7): 1251–4. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90353-r
- Flume P.A., Mogyazyel P.J. Jr, Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 180(9): 802–8. DOI: 10.1164/rccm.200812-1845PP
- Saiman L., Siegel J.; Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am. J. Infect. Control*. 2003; 31(3 suppl.): S1–62.
- Saiman L., Siegel J.D., LiPuma J.J. et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2014; 35(suppl.1): S1–67. DOI: 10.1086/676882
- Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic

- fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros*. 2003; 2(1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005; 7(3): 271–85. [Schagenyan I.A., Tchernukha M.Yu. Infections caused by nonfermenting gram-negative rods: epidemiological, microbiological and clinical features. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 7(3): 271–85. (in Russian)]
- Kiska D.L., Gilligan P.H. *Pseudomonas*. In: Murray P.R., Baron E.J., Tenover J.C., Tenover F.C., eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press; 2003: 719–28.
- Jorgensen J.H., Pfaller M.A., Carroll K.C. et al., eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press; 2015. 774 p.
- Mogyazyel P.J. Jr, Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee.



- Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11(10): 1640–50. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-1660C
10. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L. et al. ECFS Patient Registry. Annual report. 2017 data. version 1.2019. URL: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf) (дата обращения — 15.03.2021).
  11. Marshall B., Faro A., Elbert A. et al. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2018. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (дата обращения — 15.03.2021).
  12. Wiesemann H.G., Steinkamp G., Ratjen F. et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25(2): 88–92. DOI: 10.1002/(sici)1099-0496(199802)25:2<88::aid-ppul3>3.0.co;2-j
  13. Alexander S., Alshafi K., Anderson A.-K. et al. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton Hospital 2017. URL: <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20guideline%202017%20FINAL%20-%2013%201%202017.pdf> (дата обращения — 15.03.2021).
  14. Cystic Fibrosis Foundation. Clinical practice guidelines for cystic fibrosis. 2016. URL: <https://www.cff.org/Care/Clinical-Care-Guidelines> (дата обращения — 15.03.2021).
  15. Fothergill J.L., Walshaw M.J., Winstanley C. Transmissible strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infections. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(1): 227–38. DOI: 10.1183/09031936.00204411
  16. McPherson H., Rosenfeld M., Bush A. Can mucoid *Pseudomonas aeruginosa* be eradicated in children with cystic fibrosis? *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45(6): 566–8. DOI: 10.1002/ppul.21220
  17. Troxler R.B., Hoover W.C., Britton L.J. et al. Clearance of initial mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47(11): 1113–22. DOI: 10.1002/ppul.22543
  18. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis: the early study. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002
  19. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub5
  20. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12(1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001
  21. Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ранняя эрадикация синезнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология.* 2017; 27(1): 81–6. [Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Krasovskiy S.A. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pulmonologiya.* 2017; 27(1): 81–6. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86
  22. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R. A randomized clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(3): 658–64. DOI: 10.1183/09031936.02.00248102
  23. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(1): 23–30. DOI: 10.1056/NEJM199901073400104
  24. Morosini M.I., Garcia-Castillo M., Loza E. et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(9): 4480–5. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4480-4485.2005
  25. Poli G., Acerbi D., Pennini R. et al. Clinical pharmacology study of Bramitob, a tobramycin solution for nebulization, in comparison with Tobi. *Pediatr. Drugs.* 2007; 9 (suppl.1): S3–9. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00002 

Поступила / Received: 15.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2021



# Возможность прогнозирования развития фиброза и цирроза при аутоиммунных заболеваниях печени у детей с помощью прямых биомаркеров

Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков, Н.М. Алябьева, И.В. Зубкова, А.А. Жужула

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка возможности прогнозирования развития фиброза (ФП) и цирроза печени (ЦП) у детей с помощью определения сывороточных концентраций коллагена I типа (К-I) и гиалуроновой кислоты (ГК).

**Дизайн:** проспективное одноцентровое исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включили 80 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с хроническими болезнями печени аутоиммунной этиологии. Пациентам выполняли краевую резекцию ткани печени под лапароскопическим контролем, затем проводили морфологическое исследование полученного биоптата с определением стадии ФП по шкале METAVIR и исследовали содержание К-I и ГК в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Согласно значениям регрессионных коэффициентов, уменьшение концентрации К-I на 1 нг/мл увеличивает шансы формирования ЦП в 0,983 раза, а повышение содержания ГК на 1 нг/мл — в 1,032 раза. Увеличение концентрации ГК на 1 нг/мл также повышает шансы развития значительного ФП или ЦП в 1,036 раза. Полученные регрессионные модели являются статистически значимыми (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Выявлены статистически значимые различия в сывороточном содержании К-I и ГК при разных стадиях ФП у детей и разработаны четыре прогностические модели, три из которых обладают удовлетворительными чувствительностью и специфичностью для прогнозирования значительного фиброза и цирроза в зависимости от концентраций указанных биомаркеров.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, коллаген I типа, цирроз печени, фиброз печени, дети.

**Вклад авторов:** Кулебина Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А. — сбор и обработка материала, написание текста; Сурков А.Н. — утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А. Возможность прогнозирования развития фиброза и цирроза при аутоиммунных заболеваниях печени у детей с помощью прямых биомаркеров. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 24–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-24-28



## Predictability of Fibrosis and Cirrhosis in Children with Autoimmune Hepatic Disorders Using Direct Biomarkers

E.A. Kulebina, A.N. Surkov, N.M. Alyabieva, I.V. Zubkova, A.A. Zhuzhula

National Medical Research Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia; 2/1, Lomonosovskiy Prosp., Moscow, Russian Federation 119296

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess predictability of hepatic fibrosis (HF) and hepatic cirrhosis (HC) in children using serum concentrations of type I collagen (C-I) and hyaluronic acid (HA).

**Study Design:** prospective single-site study.

Кулебина Елена Анатольевна (**автор для переписки**) — врач-педиатр, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0001-9798-9617>. E-mail: e.kulebina@gmail.com

Сурков Андрей Николаевич — д. м. н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>. E-mail: surkov@nczd.ru

Алябьева Наталья Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>. E-mail: aliabeva.nm@nczd.ru

Зубкова Ирина Валентиновна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8144-3924>. E-mail: zubkova@nczd.ru

Жужула Анастасия Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>. E-mail: zhuzhula.aa@nczd.ru

**Materials and Methods.** The study included 80 patients aged 5 to 17 years with chronic autoimmune hepatic disorders. Patients underwent marginal liver excision with laparoscopic control, then the morphology of biopsy samples was examined, HF was determined using METAVIR scale, and ELISA was used to assess blood C-I and HA concentrations.

**Study Results.** Regressive coefficients demonstrated that reduction in C-I concentration by 1 ng/mL increases the odds of HC by 0.983 times, while HA increase by 1 ng/mL results in 1.032-fold increase in the odds of HC. Moreover, increase in HA concentration by 1 ng/mL raises the odds of marked HF or HC by 1.036 times. The resulting regression models are statistically significant ( $p < 0.001$  in both cases).

**Conclusion.** We found statistically significant differences in serum concentration of C-I and HA at various hepatic fibrosis stages in children and developed four predicative models; three of them have satisfactory sensitivity and specificity to predict marked fibrosis and cirrhosis depending on biomarker concentration.

**Keywords:** hyaluronic acid, type I collagen, hepatic cirrhosis, hepatic fibrosis, children.

**Contributions:** Kulebina, E.A. — study concept and design; material collection and processing; statistical data processing; text preparation and editing; Alyabieva, N.M., Zubkova, I.V. and Zhuzhula, A.A. — material collection and processing; manuscript preparation; Surkov, A.N. — approval of the final version; cohesion of all parts of the article.

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

**For citation:** Kulebina E.A., Surkov A.N., Alyabieva N.M., Zubkova I.V., Zhuzhula A.A. Predictability of Fibrosis and Cirrhosis in Children with Autoimmune Hepatic Disorders Using Direct Biomarkers Doctor.Ru. 2021; 20(3): 24–28. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-24-28

## ВВЕДЕНИЕ

К одной из основных проблем глобального здравоохранения относятся хронические болезни печени (ХБП), в исходе которых ежегодно во всем мире умирают около 2 млн человек [1]. Фибротические изменения органов, являющиеся результатом прогрессирования хронических воспалительных заболеваний различной этиологии, приводят к 45% смертей от всех причин во всем мире [2].

Безусловно, фиброз печени (ФП) напрямую коррелирует с функцией органа, определяя качество жизни пациентов и прогноз болезни, и представляет собой основной фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4]. Кроме того, портальная гипертензия вследствие ФП является основной причиной клинических осложнений, включая кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка и прямой кишки, печеночную энцефалопатию, асцит, спонтанный бактериальный перитонит и др. [3].

Конечная стадия ФП — цирроз печени (ЦП), декомпенсация которого может приводить к летальному исходу. Согласно международным данным, ЦП в настоящее время является 11-й по частоте причиной смерти в мире [1] и 4-й в Центральной Европе [5, 6].

ФП характеризуется прогрессирующим накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который нарушает физиологическую архитектуру органа [7]. При воздействии на печень различных триггеров (вирусов, токсинов, аутоантител, промежуточных продуктов обмена веществ) происходят повреждение гепатоцитов и инфильтрация ткани иммунными клетками, активирующими трансдифференцировку печеночных звездчатых клеток (ПЗК) в коллаген-продуцирующие миофибробласты [8, 9]. При кратковременном повреждении этот процесс уравнивается посредством антифибротических механизмов, что приводит к инактивации или апоптозу миофибробластов и рассасыванию рубца. Напротив, при ХБП дисбаланс профиброгенных и антифиброгенных факторов вызывает стойкую активацию ПЗК, что приводит к избыточной продукции ЭЦМ [8, 9].

На молекулярном уровне сложная система цитокин-индуцированных сигнальных путей организует профиброгенные клеточные взаимодействия. Результаты современных исследований доказывают, что трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), активацию каспазы 1 NLRP3-инфламмосомой, а также регуляцию канонической сигнализации WNT/ $\beta$ -катенин можно считать ключевыми сигнальными путями, связанными с активацией ПЗК и прогрессированием ФП [10–12].

ЭЦМ представлен различными компонентами, среди которых основными являются коллагены типов I (К-I), III и IV, а также гиалуроновая кислота (ГК) [13–15]. В последние годы определение их концентраций в сыворотке крови рассматривают в качестве потенциальной методики неинвазивной градации различных стадий ФП [16, 17], которая позволила бы отказаться от проведения биопсии печени, до настоящего времени прочно сохраняющей статус «золотого стандарта» диагностики выраженности структурных поражений органа [18]. Однако результаты соответствующих исследований весьма противоречивы и неоднозначны [19], а в педиатрии данный вопрос рассмотрен лишь в небольшом количестве публикаций [20, 21].

**Целью нашего исследования** стала оценка возможности прогнозирования развития ФП и ЦП у детей с помощью определения концентраций К-I и ГК в сыворотке крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное одноцентровое исследование было проведено на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением — д. м. н. А.Н. Сурков) в период с 2018 по 2020 г. и включало 80 детей в возрасте от 5 до 17 лет (36 мальчиков и 44 девочки) с ХБП аутоиммунной этиологии. Размер выборки предварительно не рассчитывался, что связано с относительно редкой встречаемостью патологии. Медиана возраста составила 14 [10; 17] лет.

Критерии включения: возраст от 5 до 17 лет; наличие ХБП, подтвержденной на основании клинико-лабораторного, инструментального и патоморфологического обследования; подписанная пациентом либо родителем несовершеннолетнего пациента форма информированного согласия на проведение инвазивного вмешательства.

Критерии невключения: отказ от подписания информированного согласия; неспособность ребенка коммуницировать с исследователем; любые неврологические и психические заболевания; наличие выраженной коагулопатии; тяжелое соматическое состояние; противопоказания для инвазивного вмешательства.

Всем пациентам под лапароскопическим контролем проводили краевую резекцию фрагмента ткани печени, после чего полученный гистологический материал обрабатывали по стандартной методике с заливкой в парафиновые блоки, а затем получали серийные ультратонкие срезы с помощью микротомы. Дифференцировку морфологических структур выполняли путем окраски микропрепаратов гематоксилином



и эозином, а компоненты соединительной ткани идентифицировали пикрофуксином по методу Ван Гизона. Посредством световой микроскопии один патолог слепым методом осуществлял гистологическое исследование биоптатов с градацией выраженности ФП по шкале METAVIR, а именно: стадия F0 — фиброз отсутствует; стадия F1 — незначительный портальный фиброз без септ; стадия F2 — умеренный портальный фиброз с отдельными септами; стадия F3 — значительный портальный фиброз, много септ, но без цирроза; стадия F4 — цирроз.

В день выполнения биопсии печени у всех пациентов производили взятие венозной крови натощак в количестве 3–5 мл из локтевой или подкожной вены запястья с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton, Dickinson and Company, США). Биологические образцы собирали в одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США). Затем выполняли центрифугирование образцов в течение 20 мин при 1000 g, после чего алиquotировали в микроцентрифужные пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл и замораживали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Повторные циклы замораживания/оттаивания не допускались.

Сывороточные концентрации К-I и ГК определяли методом ИФА на медицинском микропланшетном ридере Sunrise (Tecan, Австрия) с использованием специальных наборов реагентов: Collagen Type I (Cloud-Clone Corp.) и Hyaluronic Acid (Corgenix Inc.).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета прикладной программы IBM SPSS Statistics 21 (StatSoft Inc., США). Для анализа вида распределений применяли критерий Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Поскольку распределение уровней исследованных показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Краскела — Уоллиса, а при обнаружении статистически значимых различий проводили парные сравнения с применением непараметрического теста Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты исследований представлены в виде абсолютных значений, долей, а также медианы параметра и интер-

квартильного отрезка (25-й и 75-й перцентили). Для отнесения пациентов к группам низкого и высокого риска развития значительного ФП и ЦП построение прогностических моделей осуществляли с помощью дискриминантного анализа, а прогнозирование развития значительного ФП и ЦП — с помощью бинарной логистической регрессии.

Одобрение исследования получено на совместном заседании ученого совета и локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 7 от 12.11.2018 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных преобладали дети с аутоиммунным гепатитом (АИГ) — 31 (38,8%); несколько меньше было больных с АИГ в сочетании с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) — 18 (22,5%); с ПСХ — 14 (17,5%), с АИГ в сочетании с аутоиммунной холангиопатией — 9 (11,3%); наименьшее количество больных страдали первичным билиарным холангитом (ПБХ) и аутоиммунным холангитом — по 3 (3,7%) ребенка соответственно; АИГ в сочетании с ПБХ — 2 (2,5%) ребенка.

По данным морфологического исследования гепатобиоптатов, незначительный ФП (стадия F1) выявлен у 9 (11,3%), умеренный ФП (стадия F2) — у 17 (21,3%), значительный ФП — у 27 (33,7%), ЦП — также у 27 (33,8%) пациентов.

Согласно критерию Краскела — Уоллиса, отмечались статистически значимые различия сывороточных концентраций К-I и ГК при разных стадиях ФП ( $p = 0,032$  и  $p < 0,001$  соответственно), что явилось основанием для продолжения статистического анализа с применением критерия Манна — Уитни для попарных сравнений. Полученные результаты приведены в *таблице*.

Как видно из *таблицы*, концентрация К-I в сыворотке крови статистически значимо ниже при значительном ФП и ЦП, чем при незначительном ФП, а сывороточное содержание ГК, напротив, выше при значительном ФП и ЦП, чем при незначительном ФП, а также выше при ЦП, чем при умеренном и значительном ФП.

Следующим этапом исследования стало выявление зависимости формирования фибротических изменений печени от содержания прямых биомаркеров в сыворотке крови.

Так, с помощью метода дискриминантного анализа нами разработаны и описаны две прогностические модели: № 1 для градации пациентов с низким и высоким риском развития ЦП (F4); № 2 — с низким и высоким риском развития

Таблица / Table

### Сывороточное содержание коллагена I типа и гиалуроновой кислоты у детей с разными стадиями фиброза печени (ФП) (n = 80)

#### Serum collagen I and hyaluronic acid in children with hepatic fibrosis (HF) at various stages

Биомаркеры, нг/мл / Biomarkers, ng/mL	Стадии ФП по шкале METAVIR / HF stages (METAVIR)				P
	F1 (n = 9) <sub>1</sub>	F2 (n = 17) <sub>2</sub>	F3 (n = 27) <sub>3</sub>	F4 (n = 27) <sub>4</sub>	
Коллаген I типа / Type I collagen	171,08 [125,59; 301,08]	145,31 [85,82; 227,42]	163,57 [112,79; 211,40]	123,00 [90,51; 160,92]	$p_{1-3} = 0,025$ $p_{1-4} = 0,006$
Гиалуроновая кислота / Hyaluronic acid	28,70 [23,65; 34,90]	28,25 [24,83; 46,10]	35,80 [29,20; 46,05]	60,90 [40,75; 134,50]	$p_{1-3} = 0,041$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$

значительного ФП–ЦП (F3–F4) в соответствии с концентрациями К-I и ГК в сыворотке крови.

Уравнение для модели № 1:

$$Y_{\text{цп}} = 0,612 - 0,008 \times X_{\text{к-1}} + 0,009 \times X_{\text{гк}},$$

где  $Y_{\text{цп}}$  — дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия ЦП,  $X_{\text{к-1}}$  — концентрация К-I (нг/мл),  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл). Константа дискриминации равна 0,263.

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития ЦП определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более 0,263 пациент относился к группе высокого риска ЦП, при значении функции менее 0,263 — к группе низкого риска. Чувствительность модели составила 60,9%, специфичность — 87,2%.

Уравнение для модели № 2:

$$Y_{\text{цп}} = -0,685 + 0,009 \times X_{\text{гк}},$$

где  $Y_{\text{цп}}$  — дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия значительного ФП или ЦП,  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл). Константа дискриминации равна -0,147.

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития значительного ФП или ЦП определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более -0,147 пациент относился к группе высокого риска значительного ФП или ЦП, при значении функции менее -0,147 — к группе низкого риска. Чувствительность этой модели оказалась низкой — 30,8%, а специфичность, напротив, высокой — 96,0%.

Далее с помощью метода бинарной логистической регрессии нами были разработаны и описаны еще две прогностические модели: № 1 — для определения вероятности развития ЦП (F4); № 2 — для прогнозирования выраженного ФП–ЦП (F3–F4) в зависимости от концентраций К-I и ГК в сыворотке крови.

Уравнение для модели № 1:

$$p = 1/(1 + 2,718^{-z}) \times 100\% \\ z = -0,154 - 0,017 \times X_{\text{к-1}} + 0,031 \times X_{\text{гк}},$$

где  $p$  — вероятность наличия ЦП,  $X_{\text{к-1}}$  — концентрация К-I (нг/мл),  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл).

Как показывают значения регрессионных коэффициентов, факторы К-I и ГК имеют связь с вероятностью развития ЦП. Уменьшение концентрации К-I на 1 нг/мл увеличивает шансы формирования ЦП в 0,983 раза, а повышение уровня ГК на 1 нг/мл — в 1,032 раза. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). По значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 52,1% факторов, определяющих вероятность развития ЦП. Чувствительность ее составила 54,5%, специфичность — 91,1%, диагностическая эффективность — 79,1%.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J. et al. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70(1): 151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Wynn T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(8): 583–94. DOI: 10.1038/nri1412

Уравнение для модели № 2:

$$p = 1/(1 + 2,718^{-z}) \times 100\% \\ z = -1,091 + 0,035 \times X_{\text{гк}},$$

где  $p$  — вероятность наличия значительного ФП–ЦП,  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл).

В соответствии со значениями регрессионных коэффициентов, ГК имеет прямую связь с вероятностью развития значительного ФП или ЦП. Увеличение концентрации ГК на 1 нг/мл повышает шансы их формирования в 1,036 раза. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). По значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 24,4% факторов, определяющих вероятность развития значительного ФП или ЦП. Чувствительность ее составила 83,3%, специфичность — 60%, диагностическая эффективность — 74,6%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены статистически значимые различия в сывороточном содержании К-I и ГК при разных стадиях ФП у детей и разработаны четыре прогностические модели, три из которых обладали удовлетворительной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования значительного ФП и ЦП в зависимости от концентраций указанных биомаркеров.


Ранее в различных исследованиях сообщалось о многих неинвазивных показателях, применяемых для прогнозирования ФП: количество тромбоцитов, соотношение АСТ/АЛТ (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio — AAR), индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов (AST/platelet ratio index — APRI), индекс отношения АAR/количество тромбоцитов (AARPRI), тест FIB-4 (fibrosis index based on the 4 factors), основанный на подсчете возраста, активности АСТ, АЛТ и количества тромбоцитов [22].

Так, например, для ФП, вызванного гепатитом В (стадии F2–F4 по сравнению с F0–F1), APRI и FIB-4 показали умеренную чувствительность и точность с площадью под ROC-кривыми 0,81 и 0,81 соответственно [23, 24]. APRI и FIB-4 не подходят для оценки регресса ФП после противовирусной терапии [25]. FIB-4 и индекс Лока оказались полезными для оценки ЦП, связанного с гепатитом С (стадия F4 по сравнению с F0–F3): площадь под ROC-кривыми составила 0,833 и 0,847 соответственно [26]. Индекс APRI показал умеренную диагностическую точность для оценки ЦП (площадь под ROC-кривой — 0,832) [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что прямые биомаркеры фиброобразования имеют определенную диагностическую значимость в градации стадий фиброза печени, однако с учетом специфичности аутоиммунного поражения печени необходимы дальнейшие исследования с участием больших групп пациентов с хроническими болезнями печени различной этиологии. Использование неинвазивных биомаркеров и их сочетаний может помочь в принятии клинических решений, уменьшить количество госпитализаций и устранить необходимость значительного количества процедур инвазивной биопсии.

3. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M. et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol. Int.* 2018; 12(suppl.1): S34–43. DOI: 10.1007/s12072-017-9808-z
4. Llovet J.M., Zucman-Rossi J., Pikarsky E. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18

5. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M. et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J. Hepatol.* 2018; 68(3): 563–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.020
6. Marcellin P., Kutala B.K. Liver diseases: a major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018; 38(suppl.1): S2–6. DOI: 10.1111/liv.13682
7. Iredale J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J. Clin. Investig.* 2007; 117(3): 539–48. DOI: 10.1172/JCI30542
8. Elpek G.O. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7260–76. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7260
9. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7312–24. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7312
10. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (review). *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6): 7879–89. DOI: 10.3892/mmr.2017.7641
11. Xu F., Liu C., Zhou D. et al. TGF-beta/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2016; 64(3): 157–67. DOI: 10.1369/0022155415627681
12. Nishikawa K., Osawa Y., Kimura K. Wnt/beta-catenin signaling as a potential target for the treatment of liver cirrhosis using antifibrotic drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10): 3103. DOI: 10.3390/ijms19103103
13. Younesi S., Parsian H. Diagnostic accuracy of glycoproteins in the assessment of liver fibrosis: a comparison between laminin, fibronectin, and hyaluronic acid. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019; 30(6): 524–31. DOI: 10.5152/tjg.2019.17339
14. Tsuji Y., Namisaki T., Kaji K. et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(2): 985–95. DOI: 10.3892/etm.2020.8798
15. Nielsen M.J., Villesen I.F., Gudmann N.S. et al. Serum markers of type III and IV procollagen processing predict recurrence of fibrosis in liver transplanted patients. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 14857. DOI: 10.1038/s41598-019-51394-4
16. Chen S.H., Wan Q.S., Wang T. et al. Fluid biomarkers for predicting the prognosis of liver cirrhosis. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 7170457. DOI: 10.1155/2020/7170457
17. Agbim U., Asrani S.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 13(4): 361–74. DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641
18. Neuberger J., Patel J., Caldwell H. et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut.* 2020; 69(8): 1382–403. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321299
19. Chin J.L., Pavlides M., Moolla A. et al. Non-invasive markers of liver fibrosis: adjuncts or alternatives to liver biopsy? *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 159. DOI: 10.3389/fphar.2016.00159
20. Wang Y., Pan W., Zhao D. et al. Diagnostic value of serum procollagen III N-terminal peptide for liver fibrosis in infantile cholestasis. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 131. DOI: 10.3389/fped.2020.00131
21. Mercedes R., Brown J., Minard C. et al. A liver biopsy validation pilot study of shear wave elastography, APRI, FIB-4, and novel serum biomarkers for liver fibrosis staging in children with chronic viral hepatitis. *Glob. Pediatr. Health.* 2020; 7: 2333794X20938931. DOI: 10.1177/2333794X20938931
22. Wang H.-W., Peng C.-Y., Lai H.-C. et al. New noninvasive index for predicting liver fibrosis in Asian patients with chronic viral hepatitis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 3259. DOI: 10.1038/s41598-017-03589-w
23. Teshale E., Lu M., Rupp L.B. et al. APRI and FIB-4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis B: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *J. Viral Hepat.* 2014; 21(12): 917–20. DOI: 10.1111/jvh.12279
24. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015; 61(1): 292–302. DOI: 10.1002/hep.27382
25. Kim W.R., Berg T., Asselah T. et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J. Hepatol.* 2016; 64(4): 773–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.012
26. Joo S.K., Kim J.H., Oh S. et al. Prospective comparison of noninvasive fibrosis assessment to predict advanced fibrosis or cirrhosis in Asian patients with hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(8): 697–704. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000215
27. Lin Z.H., Xin Y.-N., Dong Q.-J. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011; 53(3): 726–36. DOI: 10.1002/hep.24105 

Поступила / Received: 26.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2021





# Паразитарные поражения желудочно-кишечного тракта у детей школьного возраста по результатам клинического и ультразвукового исследований

Д.С. Алексахина<sup>1</sup>, Р.С. Аракельян<sup>2</sup>, М.В. Богданьянц<sup>2</sup>, Е.И. Окунская<sup>3</sup>, О.В. Коннова<sup>2</sup>, Н.А. Сергеева<sup>4</sup>,  
Р.А. Досмухамбетов<sup>2</sup>, С.А. Лунева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Астраханская клиническая больница ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, г. Астрахань

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Астрахань

<sup>3</sup> ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3»; Россия, г. Астрахань

<sup>4</sup> ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 5»; Россия, г. Астрахань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать паразитарные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей Астраханской области на примере инвазий *Lamblia intestinalis*.

**Дизайн:** оперативный эпидемиологический анализ.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находился 131 ребенок в возрасте от 2,5 до 17 лет с диагнозом лямблиоза, из них 55 (42,0%) детей школьного возраста. Паразитарные поражения ЖКТ имелись у 33 (60,0%) детей школьного возраста. Наибольшее число участников с поражением ЖКТ при лямблиозной инвазии были в возрасте от 7 до 14 лет — 21 из 33 (63,6%).

**Результаты.** Все дети были из организованных коллективов (посещали школу). По клиническим признакам (согласно данным ультразвукового исследования) у всех наблюдаемых детей отмечались поражения ЖКТ, проявляющиеся в виде реактивных изменений со стороны поджелудочной железы — 2 (6,1%), реактивных изменений со стороны печени — 5 (15,2%), признаков дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) — 12 (36,3%), сочетанных поражений печени и поджелудочной железы — 4 (12,1%), сочетанных поражений печени, поджелудочной железы и признаков ДЖВП — 5 (15,2%), поражений печени и признаков ДЖВП — 3 (9%), а также поражений поджелудочной железы и признаков ДЖВП — 2 (6,1%).

В большинстве случаев (n = 25; 75,8%) дети получали нифурател из расчета по 15 мг/кг массы тела 2 раза в день в течение 7 дней. Альбендазол принимали 8 (24,2%) детей по 12 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 5–7 дней.

**Заключение.** Лямблиоз регистрировался чаще всего у детей младшего школьного возраста, что может свидетельствовать о неполном знании правил личной гигиены. Главные причины заболевания: несоблюдение правил личной гигиены и контакт с домашними животными, чаще всего с кошками. Основные жалобы: боль в животе, тошнота, снижение аппетита, послабление стула и аллергические реакции на коже.

**Ключевые слова:** лямблиоз, геофагия, онихофагия, правила личной гигиены, реактивные изменения печени, реактивные изменения поджелудочной железы.

**Вклад авторов:** Аракельян Р.С. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Богданьянц М.В. — анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Окунская Е.И. — сбор клинического материала, его обработка, отбор, обследование и лечение пациентов; Коннова О.В. — обзор публикаций по теме статьи; Алексахина Д.С., Сергеева Н.А. — сбор клинического материала, его обработка; Досмухамбетов Р.А., Лунева С.А. — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Алексахина Д.С., Аракельян Р.С., Богданьянц М.В., Окунская Е.И., Коннова О.В., Сергеева Н.А., Досмухамбетов Р.А., Лунева С.А. Паразитарные поражения желудочно-кишечного тракта у детей школьного возраста по результатам клинического и ультразвукового исследований. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 29–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-29-32

Алексахина Дарья Сергеевна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики Астраханской клинической больницы ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России. 414016, Россия, г. Астрахань, ул. Ан. Сергеева, д. 13. E-mail: d\_alekshashina@list.ru

Аракельян Рудольф Сергеевич (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121. E-mail: rudolf\_astrahan@rambler.ru

Богданьянц Майя Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121. E-mail: bogdanmv1960@mail.ru

Окунская Елена Ивановна — врач инфекционист-гельминтолог, заведующая гельминтологическим центром ГБУЗ АО «ДГП № 3». 414041, Россия, г. Астрахань, ул. Куликова, д. 61. E-mail: okunsk@bk.ru

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

Сергеева Наталья Александровна — врач-инфекционист ГБУЗ АО «ДГП № 5». 414057, Россия, г. Астрахань, пр-д Воробьева, д. 11/11. E-mail: nsergeeva2013@mail.ru

(Окончание на с. 30.)



# Parasitic GIT Damage in School Children Diagnosed with Clinical Tests and Ultrasound Imaging

D.S. Aleksashina<sup>1</sup>, R.S. Arakelyan<sup>2</sup>, M.V. Bogdanyants<sup>2</sup>, E.I. Okunskaya<sup>3</sup>, O.V. Konnova<sup>2</sup>, N.A. Sergeeva<sup>4</sup>, R.A. Dosmukhambetov<sup>2</sup>, S.A. Luneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan Clinical Hospital "Southern District Medical Centre of the Federal Medical and Biological Agency; 13 An. Sergeev Str., Astrakhan, Russian Federation 414016

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, Russian Federation 414000

<sup>3</sup> Children Municipal Outpatient Clinic No. 3; 61 Kulikov Str., Astrakhan, Russian Federation 414041

<sup>4</sup> Children Municipal Outpatient Clinic No. 5; 11/11 Vorobiev Proezd, Astrakhan, Russian Federation 414057

## ABSTRACT

**Study Objective:** To analyse parasitic GIT damage in children in Astrakhan Region as exemplified by *Lamblia intestinalis* invasion.

**Study Design:** real-time epidemiological analysis.

**Materials and Methods.** Follow-up enrolled 131 children aged 2.5 to 17 years with lamblia, including 55 (42.0%) school children. Parasitic GIT damage was diagnosed in 33 (60.0%) school children. The highest percentage of subjects with GIT damage and lamblia was recorded in children aged 7 to 14 years — 21 out of 33 (63.6%) children.

**Study Results.** All children came from organised groups (school children). All followed up children had clinical signs of GIT damage (ultrasound imaging results): reactive pancreas changes — 2 (6.1%), reactive liver changes — 5 (15.2%), signs of biliary dyskinesia — 12 (36.3%), a combination of liver and pancreas damage — 4 (12.1%), a combination of liver, pancreas damage and signs of biliary dyskinesia — 5 (15.2%), liver damage and signs of biliary dyskinesia — 3 (9%), and pancreas damage and signs of biliary dyskinesia — 2 (6.1%).

In the majority of cases (n = 25; 75.8%), children were treated with Nifuratel 15 mg/kg twice daily for 7 days. Albendazole 12 mg/kg once daily for 5-7 days was prescribed to 8 (24.2%) children.

**Conclusion.** Lamblia was more common in primary school children; it can be indicative of inadequate knowledge of personal hygiene routine. The main causes of disease are poor personal hygiene and contact with pets, mostly with cats. Key complaints are abdominal pain, nausea, loss of appetite, loose stool and skin allergies.

**Keywords:** lamblia, geography, onychophagy, personal hygiene, reactive liver changes, reactive pancreas changes.

**Contributions:** Arakelyan, R.S. — study design; data analysis and interpretation; statistical processing; manuscript preparation; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Bogdanyants, M.V. — data analysis and interpretation; statistical processing; manuscript preparation; Okunskaya, E.I. — collection and processing of clinical materials; patient selection, examination and management; Konnova, O.V. — thematic publications reviewing; Aleksashina, D.S. and Sergeeva, N.A. — collection and processing of clinical materials; Dosmukhambetov, R.A. and Luneva, S.A. — thematic publications reviewing.

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

**For citation:** Aleksashina D.S., Arakelyan R.S., Bogdanyants M.V., Okunskaya E.I., Konnova O.V., Sergeeva N.A., Dosmukhambetov R.A., Luneva S.A. Parasitic GIT Damage in School Children Diagnosed with Clinical Tests and Ultrasound Imaging. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 29–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-29-32

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во многих регионах Российской Федерации отмечается увеличение числа случаев инфекционных и паразитарных заболеваний [1–3], причем большинство инвазированных составляют дети [4, 5]. К наиболее частым паразитарным поражениям человека относится лямблиоз, который продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем не только во взрослой, но и в детской инфектологии. Несомненно, актуальность данного паразитоза обусловлена тем, что клинические проявления лямблиоза часто напоминают симптомы и синдромы различных заболеваний пищеварительного тракта (функциональные нарушения ЖКТ, синдромы избыточного роста кишечной микрофлоры в кишечнике, мальабсорбции) [6].

Проблема паразитозов важна не только из-за масштабности их распространения, но и из-за того ущерба здоровью населения, который наносят осложнения, провоцируемые ими. Это аллергия и иммуносупрессия, канцерогенез,

анемия, поражения ЖКТ и мочеполовой системы, дисбактериоз. У детей, больных паразитозом, отмечаются отставание в нервно-психическом развитии, раздражительность, ослабление памяти. Все эти факты ставят паразитозы в ряд важнейших проблем современного здравоохранения [7, 8].

Согласно данным ВОЗ, распространенность лямблиоза в детской популяции составляет 350 случаев на 100 000 детского населения. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 130 тысяч случаев лямблиоза в год, из которых 70% — у детей в возрасте до 14 лет.

Актуальность проблемы лямблиоза у детей во многом обусловлена тем, что его клинические проявления часто маскируются различными вариантами гастроэнтерологической патологии, поливитаминовой недостаточности, а также развитием аллергических заболеваний — рецидивирующей крапивницы, атопического дерматита, гастроинтестинальной формы пищевой аллергии, которые без адекватной терапии приобретают рецидивирующее течение [9].

Досмукхаметов Руслан Амирович — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121.

Лунева Светлана Александровна — студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121.

(Окончание. Начало см. на с. 29.)

Лямблиоз (жирдиаз) — распространенное паразитарное заболевание, встречающееся у лиц любого возраста, вызываемое простейшими *Lamblia intestinalis* (*Giardia lamblia*), код по МКБ-10 — А07.1. В настоящее время, помимо *L. intestinalis*, выделяют также *L. muri*, *L. agilis*. Согласно данным ВОЗ, лямблиозом следует считать любой случай инвазии лямблиями, как с клиническими проявлениями, так и без них [10–15].

В клинической картине лямблиоза можно выделить несколько ведущих синдромов: синдром интоксикации и вегетативных нарушений (утомляемость, недомогание, плохое настроение, раздражительность, плаксивость, головные боли, головокружение, боли в области сердца, субфебрилитет); симптомы поражения ЖКТ (боли в животе различной интенсивности, эпизодически разжиженный или жидкий стул с незначительной примесью слизи, метеоризм, появление налета на языке, снижение аппетита, тошнота, эпизоды рвоты, умеренная гепатомегалия, выраженная сенсибилизация к пищевым аллергенам); дерматологические проявления — бледность кожи лица и носа («мраморная белизна»), неравномерная окраска кожи (симптом «грязной шеи»), пигментация вокруг пупка и белой линии живота), фолликулярный точечный кератоз («гусиная кожа»), сухость ладоней, стоп, шелушение, гиперкератоз локтей, поражение каймы губ, хейлит, ангулярный стоматит, истончение волос, их выпадение, изменение окраски [16].

Рефлекторное и токсико-аллергическое воздействие лямблий при дискинезии желчного пузыря приводит к развитию воспалительного процесса в двенадцатиперстной кишке. У детей, инвазированных лямблиями, клинические проявления часто маскируются различными патологическими вариантами с функциональными нарушениями работы ЖКТ, дисбалансом кишечной микрофлоры в тонкой кишке, синдромами мальабсорбции, поливитаминовой недостаточности, а также аллергическими заболеваниями в виде крапивницы, атопического дерматита, пищевой аллергии, которые без специфической терапии приобретают рецидивирующий характер. Все это обусловило актуальность исследования [10].

Диагностике и лечению лямблиоза, особенно в педиатрии, посвящено много работ. Повышенный интерес к нему не случаен, т. к. уровень зараженности детского населения лямблиями очень высок (в 6–10 раз выше, чем у взрослых) [17].

**Цель исследования:** проанализировать паразитарные поражения ЖКТ у детей Астраханской области на примере инвазий *L. intestinalis* по клиническим данным и результатам УЗИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базах поликлиник Астраханской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр ФМБА России», ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3», ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 5», ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» и на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Под нашим наблюдением в 2019 г. находился 131 ребенок в возрасте от 2,5 до 17 лет с диагнозом лямблиоза, из них 55 (42,0%) детей школьного возраста. Паразитарные поражения ЖКТ, по данным УЗИ, были у 33 (60,0%) детей школьного возраста.

Диагноз подтверждался копроовоскопическим исследованием кала на цисты лямблий (100%). У всех детей проводили УЗИ органов брюшной полости и общий анализ крови.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программ Microsoft Office Excel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4, приведено процентное выражение ряда данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наибольшее число участников с поражением ЖКТ при лямблиозной инвазии были в возрасте от 7 до 14 лет — 21 из 33 (63,6%), преобладали мальчики — 18 (54,5%). В городской местности проживал 31 (93,9%) ребенок и только 2 (6,1%) — в Приволжском районе Астраханской области.

Согласно данным УЗИ, у всех наблюдаемых детей отмечались поражения ЖКТ, проявляющиеся в виде реактивных изменений со стороны поджелудочной железы — 2 (6,1%) (у одного больного было увеличение хвоста и еще у одного — неоднородность структуры), реактивных изменений со стороны печени — 5 (15,2%) (усиление эхогенности — 4 случая, гепатомегалия — 1 случай), признаков дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) — 12 (36,3%) (наличие хлопьев в желчном пузыре — 8 (66,6%), утолщение стенок желчного пузыря, признаки холангита — по 2 (16,7%) случая), сочетанных поражений печени и поджелудочной железы — 4 (12,1%), сочетанных поражений печени, поджелудочной железы и признаков ДЖВП — 5 (15,2%), поражений печени и признаков ДЖВП — 3 (9%), а также поражений поджелудочной железы и признаков ДЖВП — 2 (6,1%).

Клинически заболевание у наблюдаемых нами детей протекало в зависимости от симптомов поражения ЖКТ. Так, при поражении поджелудочной железы в большинстве случаев дети предъявляли жалобы на боль в животе, нарушение сна, аллергические высыпания на коже, тошноту, снижение аппетита, рвоту и послабление стула.

При поражении печени дети жаловались на боль в животе — 5 (15,2%), тошноту, снижение аппетита, послабление стула и аллергические высыпания на коже разной интенсивности — по 2 (6,1%), нарушение сна — 1 (3%).

В случаях, когда у детей отмечались признаки ДЖВП, жалобы были на аллергические высыпания на коже верхних конечностей и боль в животе — по 4 (12,1%), а также на тошноту и послабление стула — по 1 (3%). У 2 (6,1%) детей жалобы отсутствовали.

При одновременном поражении печени, поджелудочной железы и наличии признаков ДЖВП у детей наблюдались снижение аппетита, боль в животе и послабление стула — по 1 (3%). Как и в предыдущем случае, у двух детей жалобы отсутствовали.

При одновременном поражении печени и поджелудочной железы отмечались тошнота — 3 (9%), боль в животе — 2 (6,1%), а также рвота, послабление стула и высыпания на животе в виде аллергической сыпи — по 1 (3%). У одного (3%) ребенка жалобы отсутствовали.

При поражении печени и наличии признаков ДЖВП дети предъявляли жалобы на боль в животе и пониженный аппетит — по 2 (по 6,1%), тошноту, жидкий стул и аллергическую сыпь на коже верхних конечностей — по 1 (3%); при поражении поджелудочной железы и признаках ДЖВП — на боль в животе и аллергические реакции на коже живота — по 1 (3%).

Клинический диагноз был выставлен на основании жалоб у 26 (78,8%) детей при их обращении к специалисту, на основании проведенных профилактических осмотров — у 6 (18,2%), один ребенок проходил как контактный по лямблиозу по члену семьи.



При сборе эпидемиологического анамнеза выявлено, что основными причинами заражения могли послужить несоблюдение правил личной гигиены — 19 (57,6%), контакт с животными — 14 (42,4%): с кошками — 10 (71,4%), с собаками — 4 (29,6%). Онихофагию (привычку грызть ногти) отмечали 7 (21,2%) детей, а геофагию (привычку поедать землю) — 9 (27,3%).

Перед курсом химиотерапии проводился общий анализ крови. Почти у половины (48,6%) наблюдаемых детей результаты его были в норме, у 9 (27,3%) детей обнаружился лейкоцитоз, у 4 (12,1%) — эозинофилия, у 3 (9%) — анемия, у 1 (3%) — повышение СОЭ.

Только после того как были проведены лабораторные исследования крови и получены результаты, участники проходили курс химиотерапии препаратами альбендазол и нифурател. В большинстве случаев ( $n = 25$ ; 75,8%) дети получали нифурател из расчета по 15 мг/кг массы тела 2 раза в день

в течение 7 дней. Альбендазол принимали 8 (24,2%) детей по 12 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 5–7 дней.

После курса химиотерапии у всех пациентов отмечалась положительная динамика — симптомы заболевания полностью исчезали, а результат двукратного контрольного лабораторного исследования фекалий был отрицательным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лямблиоз регистрировался чаще всего у детей младшего школьного возраста, что может свидетельствовать о неполном знании правил личной гигиены. Главные причины заболевания: несоблюдение правил личной гигиены и контакт с домашними животными, чаще всего с кошками. Клинические симптомы лямблиоза в наших наблюдениях зависели от характера поражения ЖКТ. Основные жалобы: боль в животе, тошнота, снижение аппетита, послабление стула и аллергические реакции на коже.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Богданьянц М.В. Клинический случай аскаридоза у младенца. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019; 4(72): 123–5. [Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bogdanyants M.V. The clinical case of askaridosis in a baby. Journal of Volgograd State Medical University. 2019; 4(72): 123–5. (in Russian)]
2. Каверина О.В., Чернова Л.Г., Фабриков А.П. и др. Состояние системы интерферона и естественной цитотоксичности у больных острыми вирусными гепатитами А и В. Терапевтический архив. 1994; 66(2): 7–9. [Kaverina O.V., Chernova L.G., Fabrikov A.P. et al. Interferon system and snap lysis in patients with acute viral hepatitis A and B. Therapeutic Archive. 1994; 66(2): 7–9. (in Russian)]
3. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М. Гиперчувствительность замедленного типа, диагностическое и прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов. Астраханский медицинский журнал. 2013; 8(3): 20–5. [Karpenko S.F., Galimzyanov H.M. The slow type of hypersensitivity, the diagnostic and prognostic value of indicators of leukocyte migration activity. Astrakhan Medical Journal. 2013; 8(3): 20–5. (in Russian)]
4. Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Джумагазиев А.А. и др. Качество жизни и медико-социальные проблемы детей в условиях природного йододефицита. Астраханский медицинский журнал. 2008; 3(53): 246–8. [Bezrukova D.A., Bogdanyants M.V., Dzhumagaziev A.A. et al. Quality of life and medical-social problems in children living with environmental iodine deficiency. Astrakhan Medical Journal. 2008; 3(53): 246–8. (in Russian)]
5. Климкина Т.Н., Серёгина Н.П. Лямблиоз — проблема и пути решения. Современные наукоемкие технологии. 2004; 6: 91–2. [Klimkina T.N., Seregina N.P. Lambliosis: problems and solutions. Modern High Technologies. 2004; 6: 91–2. (in Russian)]
6. Ершова И.Б., Мочалова А.А., Осырова Т.Ф. и др. Усовершенствование терапии лямблиоза. Актуальная инфектология. 2015; 3(8): 49–54. [Yershova I.B., Mochalova A.A., Osyrova T.F. et al. Improving treatment of giardiasis. Actual Infectology. 2015; 3(8): 49–54. (in Russian)]
7. Бегайдарова Р.Х., Насакаева Г.Е., Кузубекова А.Б. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика лямблиоза. Международный журнал экспериментального образования. 2013; 10-1: 70–5. [Begaydarova R.H., Nasakaeva G.E., Kuzhibekova A.B. et al. Clinical and epidemiological characteristics of giardiasis. International Journal of Experimental Education. 2013; 10-1: 70–5. (in Russian)]
8. Аракельян Р. С., Галимзянов Х. М., Демидова Л. В., Окунская Е. И., Постнова В. Ф., Рамазанова Д. Н. Клинические аспекты течения лямблиоза у детей с аллергическими проявлениями. Доктор.Ру. 2017; 15(144): 52–54. [Arakelyan R.S., Galimzyanov Kh.M., Demidova L.V., Okunskaya E.I., Postnova V.F., Ramazanova D.N. Clinical Aspects of Lambliosis in Pediatric Patients Accompanied by Signs of Allergies. Doctor.Ru. 2017; 15(144): 52–54 (in Russian)]
9. Савин С.З., Левкова Е.А., Сорвина Т.А. и др. Лямблиоз у детей — диагностические вопросы. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2009; 1(39): 54–5. [Savin S.Z., Levkova E.A., Sorvina T.A. et al. Lambliosis in children: diagnostic challenges. Public Health of the Far East. 2009; 1(39): 54–5. (in Russian)]
10. Саидмуродова Г.М., Мамаджанова Г.С. Особенности клиники и лечения кишечных и внекишечных проявлений лямблиоза у детей. Здоровоохранение Таджикистана. 2020; 2: 50–4. [Saidmuradova G.M., Mamadzhanova G.S. Characteristics of clinical picture and treatment of intestinal and non-intestinal. anifestation of giardiasis in children. Healthcare of Tajikistan. 2020; 2: 50–4. (in Russian)]
11. Германова О.Н. Современные методы диагностики и терапии лямблиоза у детей. Вестник научных конференций. 2018; 10-4(38): 30–3. [Germanova O.N. Current diagnostic and therapeutic methods for paediatric lambliosis. Bulletin of Scientific Conferences. 2018; 10-4(38): 30–3. (in Russian)]
12. Миронова Т.А., Колосветова Е.Н., Шестакова В.Н. и др. Особенности поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей на фоне лямблиоза. Смоленский медицинский альманах. 2019; 4: 49–54. [Mironova T.A., Kolosvetova E.N., Shestakova V.N. et al. Features of clinical picture and course of lesions of gastroduodenal zone in children in adolescence in combination with lambliz. Smolensk Medical Almanac. 2019; 4: 49–54. (in Russian)]
13. Новикова В.П., Осмоловская Е.А. Современные представления об этиологии и эпидемиологии лямблиоза у детей. В кн.: Иванов Д.О., Новикова В.П., Косенкова Т.В., ред. Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. СПб.; 2018: 145–61. [Novikova V.P., Osmolovskaya E.A. Current idea of the aetiology and epidemiology of paediatric lambliosis. In: Ivanov D.O., Novikova V.P., Kosenkova T.V., eds. Food intolerance in children. Current aspects of diagnosis, management, prevention, and diet therapy. SPb.; 2018: 145–61. (in Russian)]
14. Петренко О.В. Лямблиоз у детей как причина формирования функциональных расстройств. Детские инфекции. 2018; 17(4): 58–61. [Petrenko O.V. Giardiasis in children as a cause of the formation of functional disorders. Children Infections. 2018; 17(4): 58–61. (in Russian)]. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-4-58-61
15. Шрайнер Е.В. Оптимизация терапии лямблиоза. Рус. мед. журн. 2013; 21(31): 1662–4. [Shreiner E.V. Lambliosis therapy optimisation. Rus. Med. J. 2013; 21(31): 1662–4. (in Russian)]
16. Давыдова А.Н., Заячникова Т.Е., Шапошников Н.Ф. Лямблиоз: современные аспекты диагностики и лечения у детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015; 1(53): 133–6. [Davydova A.N., Zaychnikova T.E., Shaposhnikova N.F. Modern aspects of diagnostics and treatment of giardiasis in children. Journal of Volgograd State Medical University. 2015; 1(53): 133–6. (in Russian)]
17. Фаизуллина Р.А. Лямблиоз у детей: современные особенности клиники, диагностики и лечения. Доктор.Ру. 2014; 3(91): 23–30. [Faizullina R.A. Giardiasis in pediatric patients: specific issues of clinical manifestations, diagnosis, and treatment in current medical practice. Doctor.Ru. 2014; 3(91): 23–30. (in Russian)]

Поступила / Received: 10.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.03.2021



# Холестероз желчного пузыря у детей

Л.А. Харитонова

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** расширить знания практических врачей, прежде всего педиатров, интернистов и гастроэнтерологов, о нередкой в настоящее время болезни — холестерозе желчного пузыря (ХЖП).

**Основные положения.** За последнее десятилетие отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности заболеваний желчного пузыря и желчных путей. Актуальной педиатрической проблемой становятся обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта — желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и ХЖП. Последний является наименее изученной болезнью не только в педиатрической практике, но и у интернистов. В связи с этим терапевтическая тактика при ЖКБ экстраполируется на лечение ХЖП. Знание этиопатогенеза и исходов ХЖП позволит объективизировать лечебную тактику, что послужит улучшению качества жизни больных ХЖП в целом.

**Заключение.** ХЖП является новой педиатрической проблемой и в подавляющем большинстве случаев не выявляется педиатрами. Протекает бессимптомно или под маской других заболеваний пищеварительного тракта. Высокая эффективность и отсутствие рецидивов заболевания позволяют считать альтернативным методом лечения ХЖП у детей консервативную терапию.

**Ключевые слова:** дети, холестероз желчного пузыря, клиническая картина, консервативная терапия, холецистэктомия.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Харитонова Л.А. Холестероз желчного пузыря у детей. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-33-39

# Sandpaper Gallbladder in Children

L.A. Kharitonova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 28 Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, Russian Federation 125373

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To enhance knowledge by clinicians, mostly paediatricians, therapists and gastroenterologists, of a common disease — sandpaper gallbladder (SPB).

**Key Points.** Recently there has been a steady upward trend in prevalence of gall bladder and biliary tract disorders. A topical issue for paediatricians is metabolic inflammatory diseases of the biliary tract — cholelithiasis and SPB. The latter is the least investigated disease both in paediatrics and general medicine. Therefore, SPB therapy is extrapolated from cholelithiasis management. The knowledge of SPB aetiopathogenesis and outcomes will allow objectifying management, thus improving the quality of life for patients with SPB.

**Conclusion.** SPB is a new paediatric problem, and very often paediatricians fail to diagnose it. The condition is asymptomatic and resembles other GIT conditions. High efficiency and no recurrences favour conservative management as an alternative in SPB management.

**Keywords:** Children, sandpaper gallbladder, clinical findings, conservative therapy, cholecystectomy.

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

**For citation:** Kharitonova L.A. Sandpaper Gallbladder in Children. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 33–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-33-39

За последнее десятилетие отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности заболеваний желчного пузыря и желчных путей. Актуальной педиатрической проблемой становятся обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта — желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и холестероз желчного пузыря (ХЖП). Последний является наименее изученной болезнью не только в педиатрической практике, но и у интернистов. В связи с этим терапевтическая тактика при ЖКБ экстраполируется на лечение ХЖП. Знание этиопатогенеза и исходов ХЖП позволит объективизировать его лечебную тактику, что послужит улучшению качества жизни больных ХЖП в целом [1, 2].

ХЖП — заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина (ХС) с преимущественным его отложением в стенке желчного пузыря. Несмотря на то что мор-

фологическое описание ХЖП сделано более 140 лет назад, до настоящего времени остается целый ряд нерешенных вопросов формирования признаков холестероза и возможности его консервативного лечения [2, 3].

Длительное время существовали две основные концепции его патогенеза: ХЖП является местным проявлением нарушения липидного обмена в организме либо обусловлен локальными изменениями в самой стенке желчного пузыря. Ни одна, ни другая полностью не отражают механизмы развития патологического процесса в печени, желчных путях, липидном обмене. Между тем ХЖП по отдельным звеньям патогенеза напоминает другое распространенное у взрослых заболевание — атеросклероз, в основе которого также лежат нарушения липидного обмена. Остается открытым ключевой вопрос: какова роль атерогенной дислипидемии в развитии

Харитонова Любовь Алексеевна — д. м. н., заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. <http://orcid.org/0000-0002-1143-669X>. E-mail: [luba2k@mail.ru](mailto:luba2k@mail.ru)



ХЖП: процессы происходят параллельно, последовательно или самостоятельно?

В литературе используют несколько синонимов ХЖП: «малиновый», «земляничный», «крапчатый» и др. Термин «холестероз», предложенный в 1925 г. N. Mendez-Sanches, в настоящее время наиболее часто встречается в научных изданиях.

Заболевание мало изучено. В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные публикации, посвященные ХЖП. У детей описаны единичные случаи [4, 5].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Распространенность ХЖП не установлена. Холестероз выявляют начиная с детского возраста до глубокой старости. Большинство авторов считают, что пик заболеваемости приходится на 30–39 лет. Частота обнаружения ХЖП, по результатам холецистэктомий, варьирует в широком диапазоне — от 2% до 40%.

Данные о частоте заболеваемости у мужчин и женщин противоположны: одни авторы отмечают более высокую распространенность ХЖП у женщин (19 : 1), чем у мужчин, другие, напротив, считают, что заболевание у мужчин встречается в 2,5–3 раза чаще, чем у женщин [3, 4]. В отличие от взрослых холестерозу у детей посвящены единичные работы.

Проведенные нами исследования показали, что практически у трети детей холелитиаз сочетается с ХЖП. Однако до проведения холецистэктомии ХЖП диагностируется только у 10% детей. Подобный факт заслуживает внимания, поскольку у холелитиаз, и холестероз, начинаясь в детстве, могут проявляться в последующие годы по мере накопления причинно-значимых факторов, обуславливающих их манифестацию [1, 2].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Этиология и патогенез ХЖП до настоящего времени не установлены. Среди причин развития ХЖП чаще всего выделяют нарушения метаболизма ХС в организме и локальные изменения со стороны желчного пузыря. Однако за последнее десятилетие знания о механизмах регуляции обмена ХС в организме значительно расширились.

В настоящее время гиперхолестеринемия уже не может рассматриваться в качестве основного нарушения обмена липидов [2, 5]. Значительная роль в процессе выведения ХС из организма отводится аполипопротеинам (апоЛП) сыворотки крови. При этом нормальный уровень ХС не исключает нарушений в системе внутриклеточного транспорта. Транспорт ХС в организме регулируется белками-транспортёрами (апо-ЛП А и В). АпоЛП-А1 и А2 входят в состав плазменных антиатерогенных ЛПВП.

Апо-В выполняют функцию доноров или резервуара ХС, транспортируемого из печени в периферические клетки для постоянной структурной репарации клеток. Апо-А являются средством для обратного транспорта ХС в печень не только из клеток, но и из Апо-В-содержащих липопротеинов. При ХЖП увеличиваются показатели ХС за счет ЛПНП и Апо-В, т. е. имеет место повышение содержания апобелкового компонента, обеспечивающего увеличение поступления ХС в клетку. Нарушается «холестериновый гомеостаз», сохраняющий равновесие поступления и выведения ХС из организма [5].

Известно, что ХС поглощается клетками эпителия желчного пузыря и эстерифицируется в эндоплазматическом рети-

куле. Эфиры связываются с апо-ЛП и транспортируются по лимфатическим путям. При нарушении транспорта липидов (снижении синтеза апо-ЛП) эпителиальные клетки накапливают ХС в виде липидных капель, затем последние выходят в межклеточное пространство, фагоцитируются макрофагами, которые трансформируют их в пенистые клетки, подобно процессам, наблюдаемым в артериях при атеросклерозе.

Есть мнение, что ХЖП является местным проявлением атеросклероза. Увеличенные в размерах макрофаги блокируют лимфатические сосуды, что заканчивается их деструкцией. Этот механизм объясняет накопление пенистых клеток и эфиров ХС в подслизистом слое по ходу лимфатических сосудов.

Вполне вероятно, что у детей с ХЖП повышение уровней компонентов, удерживающих в плазме крови нерастворимые жиры и липоиды, становится своеобразной компенсаторной реакцией, позволяющей предотвратить гиперхолестеринемию, а в последующем и гиперхолестеринхолию, и тем самым «отдаляет» формирование пенистых клеток — основного морфологического маркера как ХЖП, так и атеросклеротических бляшек сосудов [5] (рис. 1).

Морфологически наиболее характерным изменением стенки желчного пузыря у наблюдаемых нами детей было ее утолщение: у большинства (n = 38; 80,8%) детей определялись утолщенные стенки с наличием глубоких складок желтого цвета; реже (n = 5; 10,6%) выявлялись утолщенные

Рис. 1. Патогенез холестероза желчного пузыря  
Fig. 1. Sandpaper gallbladder pathogenesis



широкие складки золотисто-зеленого цвета; полиповидные выбухания были у 4 (8,5%) детей. Изменение цвета слизистой оболочки и появление признаков нарушения ее структуры, по данным макроскопического осмотра, очевидно, обусловлено накоплением ХС в стенке желчного пузыря [6] (рис. 2).

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

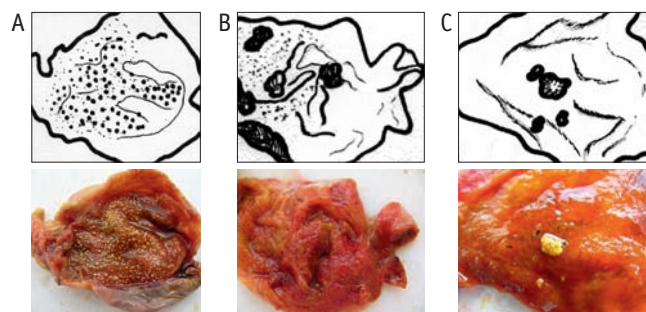
Дискуссионным остается также вопрос о самостоятельности клинической картины ХЖП. Одни авторы считают, что ХЖП, не имея собственных симптомов, проявляется лишь при развитии холецистита, ЖКБ, дискинезиях желчевыводящих путей [2, 7]. Другие относят к симптомам собственно ХЖП коликообразные боли в правом подреберье и эпигастрии, беспокоящие больных в течение длительного времени [4]. При бескаменном холестерозе чаще наблюдаются диспепсические явления (44%) или бессимптомное течение (31%), реже — болевая торпидная форма (17%) и гораздо реже — приступообразная болевая форма (8%) [4]. По данным Р.А. Иванченковой и соавт., ХЖП часто сочетается с выраженной вегетативной дистонией (63%), головной болью, слабостью, гиперкинезией пищеварительного тракта [2].

ХЖП в детском возрасте чаще является диагностической находкой. Клиническая картина не имеет специфических признаков: в большинстве случаев (60,5%) заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается лишь при выполнении УЗИ желчного пузыря. Диспепсические явления в виде тошноты, метеоризма, жидкого стула наблюдаются лишь у четверти больных детей (25,6%). Крайне редко определяются тянущие, ноющие боли в эпигастрии и правом подреберье (11,6%), острые боли (2,4%).

### ДИАГНОСТИКА ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Диагностика ХЖП как у взрослых, так и у детей представляет особые трудности. Установлены однонаправленные изменения показателей липидограммы сыворотки крови как при ХЖП, так и при ЖКБ [3, 7]. Тем не менее патогномичными признаками ХЖП у детей являются диспротеинемия (снижение уровней  $\alpha$ - и повышение концентраций  $\beta$ -глобулинов), изменения липидного комплекса в виде увеличения содержания триглицеридов, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и уменьшения уровней ЛПВП в биохимических исследованиях сыворотки крови [1, 4, 8]. Однако центральное место в диагностике ХЖП у детей занимают инструментальные методы исследования.

Рис. 2. Морфологические формы желчного пузыря: А — сетчатая; В — очаговая; С — полиповидная. Иллюстрация автора  
Fig. 2. Gallbladder morphology: A — net; B — focal; C — polypous. Image courtesy of the author



В последние годы получило широкое распространение эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ), которое стало альтернативным неинвазивным методом диагностики заболеваний панкреатобилиарной зоны и вошло в «золотой стандарт» предоперационного обследования [4]. Метод позволяет с высокой точностью обнаружить патологические изменения в органах гепатобилиарной зоны. Эндоскопическая ультрасонография с большей частотой позволяет выявлять очаговые изменения в стенке желчного пузыря. При этом ультразвуковые маркеры ХЖП прямо пропорционально зависят от длительности заболевания. Они имеют определенную стадийность: вначале заболевания появляется неравномерное утолщение стенок желчного пузыря и лишь со временем — их уплотнение, которое сначала носит очаговый, а затем и диффузный характер. Характерными ультразвуковыми признаками ХЖП являются наличие полипов, очаговое (до 5 мм) или диффузное (5–25 мм) уплотнение стенки желчного пузыря, а также ее неравномерное утолщение.

Эти изменения стенки желчного пузыря не обнаруживаются с использованием таких современных методов исследования, как МРТ и КТ. Диагностическая значимость МРТ и КТ при ХЖП у детей невелика. Методы с высокой достоверностью выявляют рентгенопозитивные конкременты желчного пузыря, но не позволяют диагностировать ХЖП [7, 8].

### ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Долгие годы единственным методом лечения при ХЖП у детей считалась холецистэктомия. Объяснением этому служили трудности интерпретации выявленных патологических изменений стенки желчного пузыря, в связи с чем мнение педиатра склонялось в сторону операции.

В настоящее время успехи в изучении этиологии и патогенеза ХЖП позволяют пересмотреть необходимость обязательного оперативного вмешательства при обнаружении признаков ХЖП. Особенно это касается тех случаев, когда заболевание диагностируется в детском возрасте. Известно, что удаление желчного пузыря у ребенка не только приводит к выключению его буферной функции, но и лишает больного гормонопродуцирующей способности желчного пузыря. Последнее определяет качество продуцируемой печенью желчи. Все это приводит к необходимости пожизненного приема урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) после холецистэктомии.

Кроме того, если считать отложение ХС в стенке желчного пузыря компенсаторной реакцией на эндогенную гиперхолестеринемия, то холецистэктомия при ХЖП противопоказана, когда риск побочных эффектов, в частности атеросклероза магистральных сосудов, хронического панкреатита, постхолецистэктомического синдрома и др., превышает лечебный эффект. В связи с этим в детской практике мы рекомендуем при ХЖП придерживаться выжидательной тактики, оперативное вмешательство проводить только по витальным показаниям.

В литературе имеются многочисленные данные об успешном применении препаратов желчных кислот для лечения холестероза у взрослых. Обоснованием для их применения при ХЖП послужили известные механизмы их действия. Прием УДХК восстанавливает нарушенный метаболизм ХС, снижая содержание ЛПНП и повышая таковое ЛПВП, а также уменьшает индекс насыщения желчи ХС.

Использование препаратов УДХК при ХЖП у детей и взрослых способствует облегчению клинических симптомов,

регрессу патологических изменений в стенке желчного пузыря и нормализации липидного обмена. Препараты желчных кислот при ХЖП применяют в тех же дозах, что и при ЖКБ.

УДХК назначается длительным курсом (6–12–24 мес) из расчета 10–15–20 мг/кг/сутки, 1/3 суточной дозы принимают утром натощак за 30 мин до еды и 2/3 суточной дозы — перед ночным сном. Детям до 3 лет назначают суспензию, 4 лет и старше — капсулы, покрытые специальной оболочкой. Необходимо помнить, что капсулу УДХК делить нельзя, т. к. ее абразивное действие на слизистую пищеварительного тракта и зубную эмаль носит необратимый характер, что приводит к возникновению эрозий и язв и стиранию зубной эмали.

Следует отметить, что в настоящее время монотерапия УДХК не применяется, так как при длительном лечении увеличивается риск побочных эффектов, главным из которых является гепатотоксический. Поэтому заслуживают внимания препараты растительного происхождения. Назначаются гепатопротекторы комбинированного действия, повышающие устойчивость печени к патологическим влияниям, усиливающие ее детоксикационную функцию путем активации ферментных систем, включая цитохром P450, и других микросомальных энзимов.

Препараты выбора у детей — флавоноиды расторопши пятнистой, в которых основным действующим веществом является силибинин. Он взаимодействует со свободными радикалами, переводя их в менее токсичные соединения, прерывает процесс перекисного окисления липидов, предотвращает разрушение клеточных структур, а также стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию гепатоцитов, замедляет проникновение в клетку некоторых токсичных веществ.

Следующая группа лекарственных средств, необходимых при лечении ХЖП, — гиполипидемические. К основным препаратам, оказывающим гиполипидемическое действие, относятся:

- 1) вещества, связывающие желчные кислоты (секвестранты желчных кислот — холестирамин и др.);
- 2) никотиновая кислота и ее производные;
- 3) статины (ловастатин, симвастатин и др.);
- 4) фибраты, производные фиброевой кислоты (клофибрат, безафибрат и др.);
- 5) другие гиполипидемические лекарственные средства;
- 6) препараты растительного происхождения.

Основное действие препаратов никотиновой кислоты заключается в угнетении секреции ЛПОНП и снижении

образования ЛПНП с одновременным повышением уровня ЛПВП (ксантинола никотинат, никотиновая кислота). Препараты эффективны при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Фибраты (производные фиброевой кислоты) уменьшают транспорт ХС и триглицеридов липопротеинами, усиливают распад ХС.

Группа статинов ингибирует выработку ГМГ-КоА-редуктазы, катализирующей начальные и промежуточные стадии синтеза ХС, тем самым обеспечивается их гиполипидемическое действие.

Однако применение всех этих групп препаратов ограничено у детей до 18 лет. И в отдельных случаях они могут быть использованы off-table.

Увеличение литогенности желчи может быть обусловлено изменением деятельности печеночной клетки и ее органелл. В этих случаях снижается конверсия ХС в последующие продукты его обмена. Содержание ХС остается высоким, а при исчерпывании компенсаторных возможностей организма у детей развивается гиперхолестеринемия или «холестериноз» (холестероз). В таких случаях в терапию необходимо включать гиполипидемические средства, содержащие α-липовую кислоту и метаболиты (табл. 1).

Однако применение гиполипидемических средств этой группы ограничено в детской практике. Последнее обусловлено их побочными эффектами, среди которых наиболее значимыми являются нарушения метаболизма глюкозы, сопровождающиеся гипогликемией; аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, а также диспепсия, судороги и диплопия (табл. 2).

В педиатрической практике наиболее целесообразно применение гиполипидемических средств растительного происхождения, содержащих биофлавоноиды, биогенные амины, инулин; оказывающих одновременно липотропное, антисептическое и гепатопротективное действие. Наиболее эффективны среди них препараты из листьев артишока.

Основные компоненты подобных препаратов — цинарин, кофеоловая и хинная кислоты, обладающие желчегонным и гепатопротективным эффектом, которые увеличивают выработку коферментов гепатоцитами и оказывает влияние на метаболизм липидов, ХС и кетонных тел, стимулирует биосинтез белков и фосфолипидов. Лекарственные средства отличаются друг от друга возможностью применения у детей раннего возраста за счет наличия детской официальной формы в каплях.

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика гиполипидемических средств, содержащих α-липовую кислоту**  
**Characteristics of lipid-lowering agents containing α-lipoic acid**

	<b>Механизмы действия / Mechanism of action</b>	<b>Область применения / Scope</b>
Препараты α-липовой кислоты / α-lipoic acid agents	Антиоксидантное, желчегонное, гепатопротективное, липотропное, гиполипид- и гипохолестеринемическое, дезинтоксикационное действия, регулирует липидный и углеводный обмена, в том числе метаболизм холестерина, обладает слабым ганглиоблокирующим и гипотензивным эффектом / Antioxidant, choleric, hepatoprotective, lipotropic, lipid- and cholesterol-lowering, deintoxication action; regulates lipid and carbohydrate metabolism, including cholesterol metabolism; possesses mild ganglioblocking and antihypertensive effect	Атеросклероз, сахарный диабет, ожирение, гиперхолестеринемия, гепатит, желчнокаменная болезнь, интоксикации, отравления солями тяжелых металлов и др. / Atherosclerosis, diabetes mellitus, obesity, hypercholesterolemia, hepatitis, cholelithiasis, intoxication, intoxication with salts of heavy metals, etc.



**Побочные эффекты и противопоказания к применению гиполипидемических лекарственных средств, содержащих α-липовую кислоту**  
**Side effects and contraindications for lipid-lowering agents containing α-lipoic acid**

	<b>Побочные эффекты / Side effects</b>	<b>Противопоказания / Contraindications</b>	<b>Взаимодействия / Interaction</b>
Препараты α-липовой кислоты / α-lipoic acid agents	Гипогликемия / Hypoglycaemia Анафилаксия / Anaphylaxis Крапивница / Urticaria Повышение внутричерепного давления / High intracranial pressure Дисфункции тромбоцитов / Platelet dysfunction Судороги / Seizures Диплопия / Diplopy	Гиперчувствительность / Hypersensitivity Беременность, кормление грудью / Pregnancy, breastfeeding Гиперацидность, язвенная болезнь / Hyperacidity, peptic ulcer	Не совместимы с растворами глюкозы, фруктозы, раствором Рингера. / Incompatible with glucose and fructose solutions, Ringer's solution. Усиливает эффект гиполипидемических препаратов, ослабляет эффект цисплатина / Intensifies anticholesterol action, inhibits cisplatin action

В случаях, когда ХЖП протекает на фоне дисфункций желчного пузыря и сфинктера Одди, в терапию включают холеспазмолитики (при гипертонусе), при гипотонии — холекинетики.

В настоящее время используют препараты нового поколения с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей (гимекромон (Одестон) и др.). Действие гимекромона на сфинктер Одди напоминает биологические эффекты холецистокинина. Гимекромон (Одестон) оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивает отток желчи в двенадцатиперстную кишку, уменьшает давление в билиарном тракте, практически не влияет на гладкие миоциты другой локализации, не снижает перистальтику ЖКТ, поэтому не провоцирует запоры, не воздействует на гладкую мускулатуру сосудов и не уменьшает артериальное давление. Одестон снижает застой желчи, предупреждает кристаллизацию ХС и тем самым предотвращает образование желчных камней.

Желчегонное действие Одестона не связано с повышением продукции желчных кислот, что особенно хорошо для больных с панкреатитом и заболеваниями печени (циррозом, гепатитом). Умеренный холерез без стимуляции выработки желчных кислот полезен для улучшения функционирования ферментов поджелудочной железы, которые чувствительны к кислой среде, а в присутствии желчи среда защелачивается, ферменты поджелудочной железы активируются, а это, в свою очередь, улучшает процессы пищеварения.

Избыточное защелачивание двенадцатиперстной кишки вызывает и избыточный бактериальный рост в тонкой кишке с развитием эндотоксемии, что приводит к необходимости назначения энтеросорбентов. Выбор последних усложняется их основным негативным эффектом, когда одновременно с сорбцией токсических продуктов и гнилостной микрофлоры удаляются и представители индигенной микрофлоры кишечника. Таких побочных эффектов лишен полисахарид пектиновой природы (полигалактоуронан). Относится к группе органических природных сорбентов. Сырьем для его получения служит морская трава *Zostera marina*, произрастающая исключительно в чистых акваториях РФ. Процесс получения основан только на физических методах выделения и очистки.

Препарат на основе морской травы выгодно отличается от многих известных сорбентов (пектинов, в частности): он сочетает свойства энтеро-, гемосорбента и иммуномодулятора, не разрушается в ЖКТ, создает защиту для слизистой ЖКТ, имеет высокую сорбционную емкость ввиду низкой степени метоксилирования и высокой степени очистки; в рекомендуемых дозировках не вызывает электролитные нарушения. Выпускается в виде 30%-ного и 60%-ного порошка (процентное содержание низкомолекулярных фракций, способных проникать в кровь). Достаточно хорошо растворим в воде (образует жидкий гель). Порошок расфасован по 0,5 г и 1 г. Единственным противопоказанием является индивидуальная непереносимость компонентов морских трав.

Метаболическая терапия в настоящее время осуществляется путем восполнения в организме как взрослых, так и детей, запаса L-карнитина. L-карнитин — природное вещество, родственное витаминам группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот (в т. ч. пальмитиновой) через клеточные мембраны из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием АТФ и ацетил-КоА.

L-карнитин улучшает белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного соков, улучшает усвоение пищи, снижает избыточную массу тела и содержание жира в мышцах. Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокилот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и в мышцах.

Препараты на основе L-карнитина оказывают анаболическое и липолитическое действие, нормализуют повышенный основной обмен при гипертиреозе, являясь периферическим (косвенным) антагонистом действия тиреоидных гормонов, а не прямым ингибитором функции щитовидной железы. L-карнитин стимулирует образование энергии в клетках, улучшает жировой обмен и усвоение пищи; нормализует белковый обмен, усиливает секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного пищеварительных соков, предупреждает задержку психомоторного развития, оказывает положительное влияние на иммунитет (повышает активность энергетических ферментов

в иммунокомпетентных клетках). Улучшает обмен веществ и энергообеспечение тканей.

Хорошо применяется в комплексной терапии хронического гастрита и хронического панкреатита с пониженной секреторной функцией, заболеваний билиарного тракта. Схема консервативной терапии ХЖП представлена на рисунке 3.

Консервативная терапия эффективна у большинства (71,2%) детей с ХЖП. При этом эффективность лечения тем выше, чем меньше длительность заболевания. Длительность терапии до получения положительного результата составляет в среднем  $8,3 \pm 0,8$  мес. Через 3 месяца от начала консервативного лечения отмечается значимое снижение показателей липидного спектра по сравнению с исходными значениями, а через 6 мес они возвращаются к возрастным нормам. Рецидивы заболевания при наблюдении за детьми на протяжении 3 лет после окончания консервативной терапии не отмечены (рис. 4).

### ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больные ХЖП, независимо от его формы, должны наблюдаться гастроэнтерологом и проходить регулярные обследования. Во время лечения частота контроля ультразвуковых изменений стенок желчного пузыря (УЗИ) и динамики лабораторных показателей, таких как ХС и его фракции, триглицериды, белковые фракции, печеночные ферменты и др., составляет 1 раз в 3 месяца на протяжении 2 лет. Такой ритм наблюдения необходим для контроля как эффективности проводимой терапии, так и возможности развития ее побочных эффектов.

В случаях нивелирования признаков ХЖП при УЗИ и исчезновения клинических симптомов болезни наблюде-

Рис. 3. Алгоритм консервативной терапии при холестерозе желчного пузыря у детей  
Fig. 3. Conservative therapy algorithms for sandpaper gallbladder in children



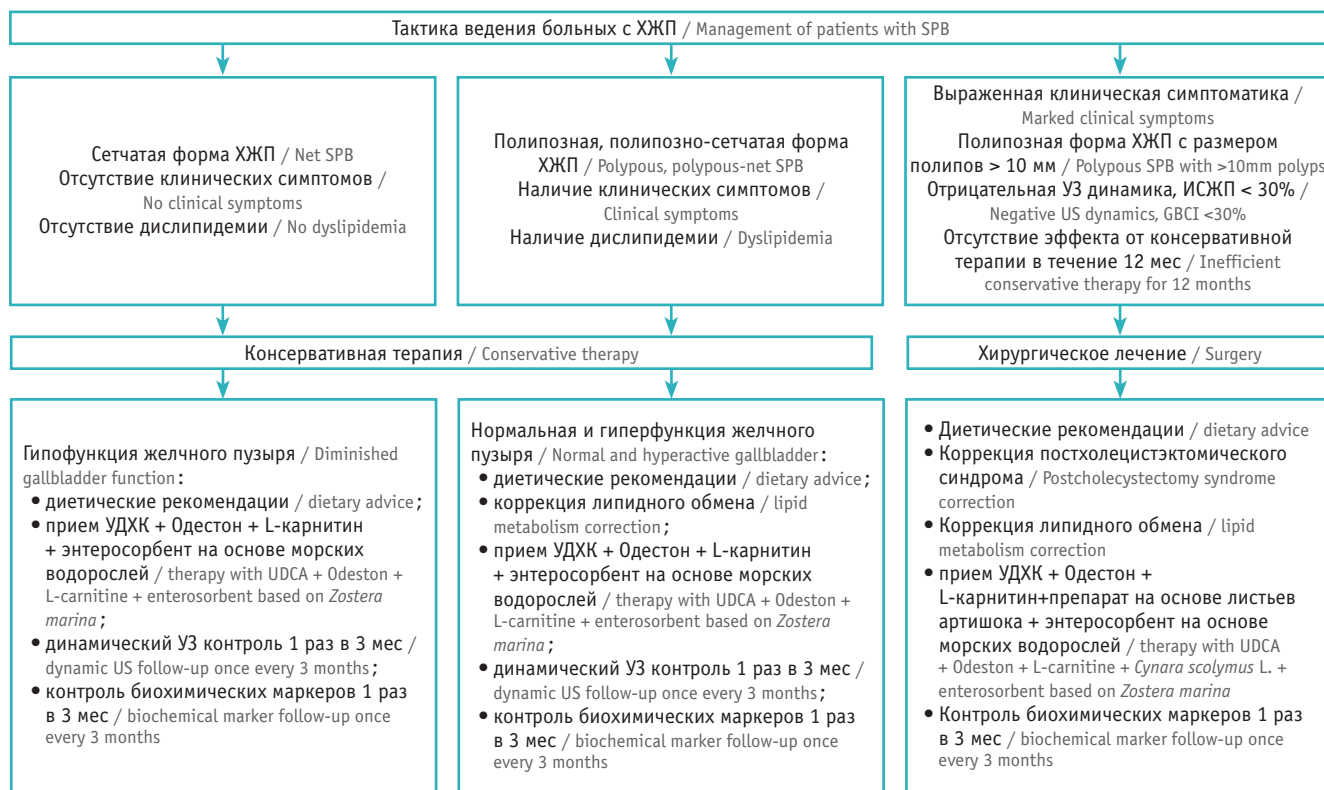
ние осуществляется 1 раз в 6 месяцев, а при отсутствии отрицательной динамики в течение 2 лет — 1 раз в год. В целом наблюдение длится не менее 3 лет после окончания консервативной терапии.

Рис. 4. Тактика ведения больных с холестерозом желчного пузыря (ХЖП).

Примечание: ИСЖП — индекс сокращения желчного пузыря; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; УЗ — ультразвуковой

Fig. 4. Management of patients with sandpaper gallbladder (SPB).

Note. GBCI: gallbladder contraction index; UDCA: ursodeoxycholic acid; US: ultrasound



## ПРОГНОЗ

При правильном и своевременно проведенном лечении прогноз ХЖП в большинстве случаев благоприятный. Использование комплексной терапии с учетом динамики изменений стенок желчного пузыря, состояния печени и буферной функции желчного пузыря позволяет избежать побочных эффектов и восстановить сократительную способность желчного пузыря.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) является новой педиатрической проблемой и в подавляющем большинстве случаев не выявляется педиатрами. Протекает он бессимптомно или под маской других заболеваний пищеварительного тракта.

При биохимическом исследовании сыворотки крови диагностически значимыми для детей являются повышение уровней свободного холестерина (ХС), триглицеридов, ЛПНП и снижение содержания ЛПВП, диспротеинемия с увеличе-

нием концентраций общего белка и  $\beta$ -глобулинов на фоне уменьшения таковых  $\alpha$ -глобулинов.

При выполнении трансабдоминальной ультрасонографии ХЖП проявляется утолщением или уплотнением стенки желчного пузыря и/или полиповидными образованиями, не дающими акустической тени.

Согласно литературным данным, повышенные концентрации ХС в детстве ассоциируются с увеличенным риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в последующие годы жизни. Существует вполне обоснованное предположение, что ХЖП — не что иное, как компенсаторная реакция организма на длительную гиперхолестеринемию для предотвращения развития раннего атеросклероза сосудов и сердечно-сосудистой смерти. При удалении желчного пузыря шоквым органом становятся сосуды.

Высокая эффективность и отсутствие рецидивов заболевания позволяют считать альтернативным методом лечения ХЖП у детей консервативную терапию.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Запруднов А.М., Харитонова Л.А. Билиарная патология у детей. М.: МИА; 2008. 376 с. [Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Biliary pathologies in children. M.: MIA; 2008. 376 p. (in Russian)]
2. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев С.В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. М.: МИА; 2005. 200 с. [Ivanchenkova R.A., Sviridov A.V., Grachev S.V. Sandpaper gallbladder: a modern idea of the pathogenesis, clinical findings, diagnostic, and management. M.: MIA; 2005. 200 p. (in Russian)]
3. Пермяков Н.К., Подольский А.Е. Холестероз желчного пузыря. М.: Медицина; 1969. 102 с. [Permyakov N.K., Podolskiy A.E. Sandpaper gallbladder. M.: Medicine; 1969. 102 p. (in Russian)]
4. Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г. и др. Холестероз желчного пузыря. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 232 с. [Ilchenko A.A., Morozov I.A., Khomeriki S.G. et al. Sandpaper gallbladder. M.: GEOTAR-Media; 2007. 232 p. (in Russian)]
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис; 2009. 184 с. [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolic syndrome and digestive tract. M.: Anakharsis; 2009. 184 p. (in Russian)]
6. Харитонова Л.А., Косарева Т.М., Кочетова Е.А. и др. Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 1: 20–4. [Kharitonova L.A., Kosareva T.M., Kochetova E.A. et al. Clinical and morphological characteristics of sandpaper gallbladder in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010; 1: 20–4. (in Russian)]
7. Косарева Т.М., Орлова Ю.Н. Клинико-диагностические особенности холестероза желчного пузыря у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010; 1: 15–19. [Kosareva T.M., Orlova Yu.N. Clinical and diagnostic characteristics of sandpaper gallbladder in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010; 1: 15–19. (in Russian)]
8. Богомаз Л.В., Щербаков П.Л., Алексеева Ю.Е. и др. Диагностический алгоритм заболеваний билиарного тракта у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 1: 8–14. [Bogomaz L.V., Scherbakov P.L., Alekseeva Yu.E. et al. Algorithm of biliary disorder diagnosis in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010; 1: 8–14. (in Russian)]

Поступила / Received: 15.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 07.04.2021



# Влияние терапии инсулином деглудек на вариабельность гликемии, уровень гликированного гемоглобина и время нахождения параметров в целевом диапазоне у детей с сахарным диабетом 1 типа

В.В. Платонов<sup>1, 2</sup>, Е.М. Патракеева<sup>3</sup>, Ю.Л. Скородок<sup>2</sup>, Е.В. Плотникова<sup>2</sup>, Т.А. Дубинина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городской детский эндокринологический центр СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса»; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнить вариабельность гликемии (ВГ), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и время нахождения параметров в целевом диапазоне у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с разной исходной ВГ после смены базального инсулина детемир на деглудек.

**Дизайн:** нерандомизированное контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 детей с СД1 в возрасте от 5 до 17 лет, длительность заболевания — не менее 1 года. Пациенты разделены на две группы в зависимости от величины коэффициента вариации (CV):  $\leq 36\%$  — группа 1,  $> 36\%$  — группа 2. Время нахождения параметров в целевом диапазоне, выше и ниже целевого, а также CV оценивались по данным стандартного амбулаторного профиля глюкозы с помощью системы мониторинга гликемии с периодическим сканированием (флеш-мониторинга) до и после смены базального инсулина.

**Результаты.** В группе 2 после перевода с инсулина детемир на инсулин деглудек отмечалось увеличение времени нахождения параметров в целевом диапазоне (с  $40,3 \pm 11,5\%$  до  $62,4 \pm 6,7\%$ ;  $p < 0,001$ ), уменьшение времени нахождения параметров в диапазоне выше целевого (с  $53,7 \pm 10,7\%$  до  $34,1 \pm 6,6\%$ ;  $p < 0,001$ ), CV (с  $43,2 \pm 5,4\%$  до  $37,0 \pm 3,3\%$ ;  $p = 0,05$ ), а также уровня HbA1c (с  $9,4 \pm 1,5\%$  до  $7,5 \pm 0,7\%$ ;  $p < 0,05$ ) без увеличения времени нахождения параметров в диапазоне ниже целевого.

**Заключение.** У детей с СД1, получавших ранее в качестве базального инсулина детемир и имевших высокую ВГ, перевод на деглудек позволяет достичь значимого улучшения показателей метаболического контроля без риска гипогликемий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, вариабельность гликемии, деглудек, коэффициент вариации, время нахождения параметров в целевом диапазоне.

**Вклад авторов:** Платонов В.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Патракеева Е.М. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Дубинина Т.А. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания; Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В. — анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Платонов В.В., Патракеева Е.М., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Дубинина Т.А. Влияние терапии инсулином деглудек на вариабельность гликемии, уровень гликированного гемоглобина и время нахождения параметров в целевом диапазоне у детей с сахарным диабетом 1 типа. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-40-44

Платонов Вадим Валерьевич (автор для переписки) — к. м. н., врач-детский эндокринолог Городского детского эндокринологического центра СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; ассистент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 3396-0885. <http://orcid.org/0000-0003-0923-6223>. E-mail: v\_platonov@mail.ru

Патракеева Евгения Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 8904-5909. <http://orcid.org/0000-0003-0903-6395>. E-mail: evgenya.patrakeeva@gmail.com

Скородок Юлия Леонидовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8111-3632. <http://orcid.org/0000-0001-7906-7408>. E-mail: julia\_skorodok@mail.ru

Плотникова Елена Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1494-3559. <http://orcid.org/0000-0003-1104-7368>. E-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Дубинина Татьяна Александровна — главный внештатный детский эндокринолог г. Санкт-Петербурга, заведующая Городским детским эндокринологическим центром СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. E-mail: tatianadubinina@mail.ru



# Impact of Insulin Degludec Therapy on Glycemia Variability, Glycated Hemoglobin, and Time in Range in Paediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

V.V. Platonov<sup>1,2</sup>, E.M. Patrakeeva<sup>3</sup>, Yu.L. Skorodok<sup>2</sup>, E.V. Plotnikova<sup>2</sup>, T.A. Dubinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Children's Endocrinologic Centre "City Children's Multiprofile Hi-Tech Clinical Centre Named After K.A. Rauchfus"; 8 Ligovsky Prosp., St. Petersburg, Russian Federation 191036

<sup>2</sup> St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 194100

<sup>3</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

## ABSTRACT

**Study Objective:** To compare glycemia variability (GV), glycated hemoglobin (HbA1c) and time in range in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) with various baseline GV after the change from basal insulin detemir to insulin degludec.

**Study Design:** Non-randomised controlled study.

**Materials and Methods.** We examined 30 children with DM1 aged 5 to 17 years; duration of disease was at least 1 year. Patients were divided into two groups, depending on the rate of the coefficient of variability (CV):  $\leq 36\%$  — group 1,  $> 36\%$  — group 2. Time in range, time above range and time below range as well as CV were evaluated on the basis of the standard outpatient glucose profile using glycemia monitoring programme with periodic scanning (flash monitoring) before and after the change of basal insulin.

**Study Results.** After group 2 patients switched from insulin detemir to insulin degludec, we noted increased time in range (from  $40.3 \pm 11.5\%$  to  $62.4 \pm 6.7\%$ ;  $p < 0.001$ ), reduced time above range (from  $53.7 \pm 10.7\%$  to  $34.1 \pm 6.6\%$ ;  $p < 0.001$ ), CV (from  $43.2 \pm 5.4\%$  to  $37.0 \pm 3.3\%$ ;  $p = 0.05$ ), and HbA1c (from  $9.4 \pm 1.5\%$  to  $7.5 \pm 0.7\%$ ;  $p < 0.05$ ), with no time below range.

**Conclusion.** In children with DM1 who were treated with basal insulin detemir and had high GV, switching to insulin degludec allows significant improvement of metabolic control without the risk of hypoglycaemia.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, glycemia variability, degludec, coefficient of variation, time in range.

**Contributions:** Platonov, V.V. — study design; patient selection, examination and management; thematic publications reviewing; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; manuscript preparation; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Patrakeeva, E.M. — thematic publications reviewing; data analysis and interpretation; statistical processing; manuscript preparation; review of critically important materia; Dubinina, T.A. — patient selection, examination and management; — clinical materials collection; review of critically important materia; Skorodok, Yu.L. and Plotnikova, E.V. — data analysis and interpretation; thematic publications reviewing; manuscript preparation; review of critically important material.

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

**For citation:** Platonov V.V., Patrakeeva E.M., Skorodok Yu.L., Plotnikova E.V., Dubinina T.A. Impact of Insulin Degludec Therapy on Glycemia Variability, Glycated Hemoglobin, and Time in Range in Paediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 40–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-40-44

## ВВЕДЕНИЕ

Подбор адекватных доз инсулина у детей с СД 1 типа (СД1) является серьезным вызовом не только для самого пациента и его близких, но и для лечащего врача. Усложняют расчет, анализ и титрацию доз множество факторов, таких как гетерогенность образа жизни и непредсказуемость пищевого и эмоционального поведения, которые как по отдельности, так и в совокупности оказывают влияние на интра- и междневные колебания показателей гликемии.

Использование аналогов инсулина длительного действия (гларгин и детемир), в отличие от инсулина нейтрального протамина Хагедорна, позволяет достичь лучших показателей гликемического контроля при значимо более низком риске развития гипогликемий [1]. Современный аналог инсулина сверхдлительного действия дегludec (ИДег), согласно данным исследования BEGIN YOUNG, способен улучшить показатели углеводного обмена путем влияния на вариабельность гликемии (ВГ) у детей с СД1 [2]. Длительность действия ИДег при его подкожном введении достигается за счет формирования депо инсулина в стабильных мультитексамерах, которые медленно диссоциируют с высвобождением мономеров. Такая медленная диссоциация и пролонгированное поступление препарата в кровотоки обеспечивают длительный «плоский» профиль,

низкую вариабельность действия и, соответственно, стабильный гипогликемический эффект [1].

Описанные фармакокинетические свойства ИДег при исследовании в детской популяции сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов [2].

Согласно Международному консенсусу по использованию систем непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), опубликованному в 2017 году, в качестве критерия ВГ рекомендуется применять коэффициент вариации (CV) [3]. Повышение CV более 36% свидетельствует о высокой интра- и междневной ВГ и плохом гликемическом контроле [4].

Внедрение в широкую практику систем НМГ привело к пониманию того, что адекватная оценка гликемического контроля не может проводиться исключительно по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) и должна включать определение таких дополнительных показателей, как время нахождения параметров в целевом диапазоне (Time In Range, TIR), в диапазоне выше целевого (Time Above Range, TAR), в диапазоне ниже целевого (Time Below Range, TBR) [5].

Результаты, представленные в данной статье, иллюстрируют, что ИДег может являться хорошим вариантом базальной терапии для детей и подростков с СД1 с высокой ВГ, обеспечивающим должные показатели гликемического контроля.

**Цель исследования:** сравнить ВГ, уровень HbA1c, TIR, TAR и TBR у детей с СД1 с разной исходной ВГ после смены базального инсулина детемир (Идет) на ИДег.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование проводили на базе Городского детского эндокринологического центра Санкт-Петербурга в период с сентября 2019 по февраль 2021 года. Обследовали 30 детей с СД1 в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — 10,2 ± 4,0 года), 14 мальчиков (46,7%, средний возраст — 11,2 ± 4,3 года) и 16 девочек (53,3%, средний возраст — 9,3 ± 3,7 года). Длительность заболевания — не менее 1 года.

Критерии исключения — нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизода диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года.

По результатам флеш-мониторирования гликемии (ФМГ) во вводном периоде пациенты были разделены на две группы в зависимости от величины CV: с низкой ВГ (CV ≤ 36%) — группа 1 и с высокой ВГ (CV > 36%) — группа 2. В группе 1 было 7 (43,7%) мальчиков и 9 (56,3%) девочек, в группе 2 — 7 (50,0%) и 7 (50,0%) соответственно. CV гликемии значимо различался и составил 33,5 ± 2,4% в группе 1 и 43,2 ± 5,4% в группе 2 (p < 0,001).

До и во время вводного периода (2 недели) пациенты получали инсулинотерапию базальным инсулином Идет, после чего их переводили на ИДег в качестве базального инсулина и наблюдали еще 24 недели. До и после перевода проводили мониторинг системой ФМГ.

Параметры TIR, TAR, TBR, а также CV рассчитывались автоматически и оценивались, согласно Международному консенсусу по использованию систем суточного мониторинга гликемии и времени нахождения параметров в целевом диапазоне [6], по отчетам стандартного амбулаторного профиля глюкозы (АПГ) [7]. Отчеты АПГ были получены на онлайн-платформе LibreView. Расхождений между данными, полученными на онлайн-платформе и с помощью программного обеспечения производителя ФМГ, не было.

Смена препаратов инсулина проводилась амбулаторно. Дозы ИДег титровали, согласно рекомендациям исследования эффективности и безопасности использования инсулина ИДег у детей BEGIN YOUNG [2].

Статистический анализ результатов исследования осуществлен с помощью пакета программ SPSS, Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. Распределение количественных показателей на нормальность оценивалась по критерию Колмогорова — Смирнова. Описательный анализ для выборок с нормальным распределением включал в себя размер выборки, их среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Оценка различий между выборками проводилась с использованием критерия Стьюдента. За пороговый уровень значимости принято значение p < 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Гендерные различия во всех исходных исследуемых показателях не отмечались.

Исходные параметры групп исследования представлены в таблице 1.

Пациенты группы 2 по сравнению с пациентами группы 1 имели значимо более низкое TIR (40,3 ± 11,5% против

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов, M ± SD**  
**Clinical and laboratory characteristics of patients, M ± SD**

Показатели / Parameter	Все пациенты / All patients	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2
Возраст, годы / Age, years :	10,2 ± 4,0	9,1 ± 3,7	11,8 ± 3,9
• мальчики / boys	11,2 ± 4,3	10,3 ± 4,9	12,5 ± 4,2
• девочки / girls	9,3 ± 3,7	8,0 ± 2,8	11,7 ± 4,1
Масса тела, кг / Body weight, kg :	31,0 ± 3,6	28,4 ± 10,1	35,3 ± 16,3
• мальчики / boys	33,7 ± 13,8	31,3 ± 13,6	37,3 ± 15,5
• девочки / girls	30,0 ± 14,3	25,9 ± 7,4	34,7 ± 19,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> :	22,1 ± 1,7	20,9 ± 1,7	22,6 ± 1,8
• мальчики / boys	21,7 ± 1,4	21,1 ± 1,4	23,3 ± 1,6
• девочки / girls	22,3 ± 1,6	20,7 ± 1,5	23,1 ± 1,7
Базальная доза инсулина деглудек, ед/кг / Basal dose of insulin degludec, U/kg :	0,33 ± 0,15	0,33 ± 0,16	0,33 ± 0,18
• мальчики / boys	0,36 ± 0,18	0,36 ± 0,22	0,40 ± 0,15
• девочки / girls	0,30 ± 0,14	0,30 ± 0,13	0,28 ± 0,15
TIR, %:	56,9 ± 18,7	71,3 ± 9,2	40,3 ± 11,5*
• мальчики / boys	56,7 ± 20,4	71,6 ± 11,9	37,5 ± 11,7*
• девочки / girls	55,6 ± 17,3	69,4 ± 7,9	38,5 ± 9,4*
TAR, %:	35,7 ± 19,6	19,9 ± 8,3	53,7 ± 10,7*
• мальчики / boys	36,1 ± 18,9	22,8 ± 10,6	54,2 ± 8,4*
• девочки / girls	36,8 ± 20,4	20,0 ± 5,9	58,3 ± 10,2*
TBR, %:	6,8 ± 4,8	8,8 ± 4,8	4,5 ± 3,9
• мальчики / boys	5,8 ± 3,8	5,5 ± 3,2	5,0 ± 4,0
• девочки / girls	7,6 ± 5,7	10,7 ± 5,0	3,2 ± 2,2
HbA1c, %:	8,1 ± 1,7	6,8 ± 0,5	9,4 ± 1,5*
• мальчики / boys	8,4 ± 2,1	7,0 ± 0,8	10,3 ± 1,7*
• девочки / girls	7,7 ± 5,7	6,8 ± 0,3	8,8 ± 0,8*
CV, %:	38,2 ± 6,3	33,5 ± 2,4	43,2 ± 5,4*
• мальчики / boys	37,4 ± 4,9	33,8 ± 1,8	41,2 ± 3,1*
• девочки / girls	38,8 ± 7,7	33,2 ± 3,0	45,8 ± 6,5*
Количество сканирований в день / No. of scans per day :	22,7 ± 11,1	26,1 ± 11,6	17,5 ± 8,1*
• мальчики / boys	23,4 ± 13,3	31,0 ± 15,1	14,8 ± 5,9*
• девочки / girls	21,8 ± 9,5	22,5 ± 8,4	18,1 ± 9,1*

**Примечания.**

1. Отличия от группы 1 статистически значимы: (\*) — p < 0,001.

2. Здесь и в таблице 2: CV — коэффициент вариации, HbA1c — гликированный гемоглобин, TAR — время нахождения параметров в диапазоне выше целевого, TBR — время нахождения параметров в диапазоне ниже целевого, TIR — время нахождения параметров в целевом диапазоне.

**Notes.**

1. Statistically significant differences vs. group 1: (\*) — p < 0.001.

2. Legend for Table 1 and Table 2: CV — coefficient of variation, HbA1c — glycated hemoglobin, TAR — Time Above Range, TBR — Time Below Range, TIR — Time In Range.

71,3 ± 9,2%;  $p < 0,001$ ), высокое TAR (53,7 ± 10,7% против 19,9 ± 8,3%;  $p < 0,001$ ), высокий уровень HbA1c (9,4 ± 1,5% против 6,8 ± 0,5%;  $p < 0,001$ ). Более благоприятные показатели гликемического контроля у пациентов группы 1 ассоциировались с большей частотой ежедневных сканирований, чем у пациентов группы 2 (26,1 ± 11,6 в день против 17,5 ± 8,1). Все выявленные различия в исследуемых группах сохранялись при условии стратификации по полу.

Статистически значимые различия в дозе базального инсулина, а также TBR между исследуемыми группами выявлены не были.

Результаты сравнения показателей гликемического контроля до и после перевода на ИДег у пациентов обеих групп представлены в таблице 2.

Через 6 месяцев после перевода пациентов с ИДет на ИДег в обеих группах статистически значимая разница в величине базальной дозы инсулина отсутствовала.

В группе 1 показатели TIR, TAR, TBR, HbA1c, CV были удовлетворительными и не отличались от таковых до смены базального инсулина ( $p > 0,05$ ). Статистически значимое снижение частоты ежедневных сканирований ФМ не сопровождалось ухудшением компенсации СД.

В группе 2 после перевода на ИДег отмечалось статистически значимое увеличение TIR (с 40,3 ± 11,5% до 62,4 ± 6,7%;  $p < 0,001$ ), уменьшение TAR (с 53,7 ± 10,7% до 34,1 ± 6,6%;  $p < 0,001$ ), CV (с 43,2 ± 5,4% до 37,0 ± 3,3%;  $p = 0,05$ ), а также уровня HbA1c (с 9,4 ± 1,5% до 7,5 ± 0,7%;  $p < 0,05$ ) на фоне неизменных TBR и частоты ежедневных сканирований.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует достаточно большое количество публикаций, подтверждающих важность увеличения времени нахождения в целевом диапазоне уровня глюкозы и снижения ВГ для пациентов с СД1 [6, 8]. Доказано, что увеличение TIR сопровождается статистически значимым уменьшением уровня HbA1c и коррелирует с частотой развития специфических осложнений СД, таких как ретинопатия и микроальбуминурия [9–11].

Использование инновационных препаратов инсулина, таких как ИДег, с особыми характеристиками, обеспечивающими формирование депо препарата, последующую медленную диссоциацию и пролонгированное поступление в кровоток, по мнению ряда исследователей, позволяет добиться лучших показателей гликемического контроля даже в такой сложной группе пациентов, как дети с СД1, за счет создания длительного «плоского» профиля инсулинемии и низкой ВГ [2].

К преимуществам ИДег, продемонстрированным в нашем исследовании, можно отнести стабильность и длительность гликемического действия, что проявлялось в улучшении показателей гликемического контроля в группе с исходно высокой ВГ. Это подтверждается схожими результатами, полученными в исследовании у взрослых пациентов [12].

В свое время исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) показало, что снижение уровня HbA1c значительно уменьшает риск прогрессирования ретинопатии, но в то же время в разы повышает риск развития гипогликемии, в том числе тяжелой [13, 14]. Важно отметить,

Таблица 2 / Table 2

**Показатели гликемического контроля до и после перевода с инсулина детемир (ИДет) на деглудек (ИДег) у пациентов обеих групп, M ± SD**  
Glycemic control before and after switch from insulin detemir (IDet) to insulin degludec (IDeg) in patients in both groups, M ± SD

Показатели / Parameter	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	ИДет / IDet	ИДег / IDeg	ИДет / IDet	ИДег / IDeg
Базальная доза, ед/кг / Basal dose, U/kg :	0,33 ± 0,16	0,27 ± 0,15	0,33 ± 0,18	0,33 ± 0,17
• мальчики / boys	0,36 ± 0,22	0,31 ± 0,20	0,40 ± 0,15	0,40 ± 0,16
• девочки / girls	0,30 ± 0,13	0,24 ± 0,12	0,28 ± 0,15	0,30 ± 0,17
TIR, %:	71,3 ± 9,2	74,9 ± 6,8	40,3 ± 11,5	62,4 ± 6,7*
• мальчики / boys	71,6 ± 11,9	75,1 ± 8,8	37,5 ± 11,7	63,5 ± 6,1*
• девочки / girls	69,4 ± 7,9	74,4 ± 6,2	38,5 ± 9,4	59,7 ± 5,6*
TAR, %:	19,9 ± 8,3	19,3 ± 5,5	53,7 ± 10,7	34,1 ± 6,6*
• мальчики / boys	22,8 ± 10,6	20,2 ± 7,4	54,2 ± 8,4	32,5 ± 5,3*
• девочки / girls	20,0 ± 5,9	19,1 ± 4,5	58,3 ± 10,2	37,1 ± 5,8*
TBR, %:	8,8 ± 4,8	5,7 ± 3,1	4,5 ± 3,9	3,5 ± 2,1
• мальчики / boys	5,5 ± 3,2	4,6 ± 1,5	5,0 ± 4,0	4,0 ± 2,3
• девочки / girls	10,7 ± 5,0	6,4 ± 3,8	3,2 ± 2,2	3,1 ± 2,1
HbA1c, %:	6,8 ± 0,5	6,3 ± 0,5	9,4 ± 1,5	7,5 ± 0,7**
• мальчики / boys	7,0 ± 0,8	6,6 ± 0,5	10,3 ± 1,7	7,6 ± 0,5**
• девочки / girls	6,8 ± 0,3	6,3 ± 0,4	8,8 ± 0,8	7,5 ± 0,7**
CV, %:	33,5 ± 2,4	30,2 ± 4,1	43,2 ± 5,4	37,0 ± 3,3***
• мальчики / boys	33,8 ± 1,8	28,7 ± 4,8	41,2 ± 3,1	36,7 ± 2,5*
• девочки / girls	33,2 ± 3,0	32,0 ± 1,8	45,8 ± 6,5	38,1 ± 3,3*
Количество сканирований в день / No. of scans per day :	26,1 ± 11,6	18,9 ± 6,8**	17,5 ± 8,1	15,5 ± 5,5
• мальчики / boys	31,0 ± 15,1	19,6 ± 8,1**	14,8 ± 5,9	13,6 ± 5,6
• девочки / girls	22,5 ± 8,4	18,1 ± 6,5**	18,1 ± 9,1	16,5 ± 5,6

\* Различия между показателями на фоне применения инсулина детемир и деглудек статистически значимы: (\*) —  $p < 0,001$ ; (\*\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*\*) —  $p = 0,05$ .

\* Differences with insulin detemir and insulin degludec are statistically significant: (\*) —  $p < 0.001$ ; (\*\*) —  $p < 0.05$ ; (\*\*\*) —  $p = 0.05$ .

что в нашем исследовании снижение уровня HbA1c не сопровождалось риском увеличения длительности и частоты гипогликемических эпизодов, что, вероятно, обусловлено стабильными фармакокинетическими свойствами инсулина ИДег, нашедшими свое отражение в уменьшении CV.

Известно, что необходимость многократных проколов пальца для получения данных о текущем уровне глюкозы является значимым барьером на пути достижения успешной компенсации СД1. Системы НМГ и ФМ, позволяющие получать данные не только о текущем, но и о ретроспективном уровне гликемии, избавляют от частых болезненных процедур, что делает их использование в педиатрической практике более обоснованным. Анализ влияния частоты сканирований при использовании ФМГ на показатели гликемического контроля показывает, что увеличение числа ежедневных сканирований сопровождается значимым снижением уровня HbA1c, увеличением TIR и уменьшением частоты и длительности гипогликемических эпизодов [15–17].

Не вызывает сомнения, что применение систем мониторинга гликемии приводит к значительному снижению тревожности, страха гипогликемий, улучшению качества жизни путем уменьшения ВГ у подавляющего числа пациентов с СД [18, 19]. В то же время финансовые барьеры часто

становятся препятствием на пути широкого использования этих эффективных инструментов гликемического контроля. Применение современных аналогов инсулина, способных привести к снижению ВГ, может помочь в достижении установленных терапевтических целей [20].

Важным результатом перевода на ИДег, полученным в нашем исследовании, можно также считать значимое уменьшение частоты ежедневных сканирований у пациентов с исходно низкой ВГ, не сопровождавшееся ухудшением компенсации СД. Данный феномен может быть объяснен снижением чувства тревоги относительно колебаний уровня в глюкозы крови после перехода на ИДег.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с СД 1 типа, получавших ранее в качестве базального инсулина детемир и имевших высокую вариабельность гликемии, перевод на деглудек позволяет достичь значимого улучшения показателей метаболического контроля (увеличения времени нахождения параметров в целевом диапазоне, уменьшения времени нахождения параметров в диапазоне выше целевого, коэффициента вариабельности и уровня гликированного гемоглобина) без риска гипогликемий и необходимости более частых ежедневных сканирований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек — новый аналог инсулина сверхдлительного действия. Сахарный диабет. 2014; 17(2): 91–104. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Insulin degludec is a new ultra-long-acting insulin analogue Diabetes Mellitus. 2014; 17(2): 91–104. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2014291-104
2. Thalange N., Deeb L., Totova V. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2015; 16(3): 164–76. DOI: 10.1111/pedi.12263
3. Danne T., Nimri R., Battelino T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1631–40. DOI: 10.2337/dc17-1600
4. Rodbard D. Glucose variability: a review of clinical applications and research developments. *Diabetes Technol. Ther.* 2018; 20(suppl.2): S25–215. DOI: 10.1089/dia.2018.0092
5. Wright E.E. Jr, Morgan K., Fu D.K. et al. Time in Range: how to measure it, how to report it, and its practical application in clinical decision-making. *Clin. Diabetes*. 2020; 38(5): 439–48. DOI: 10.2337/cd20-0042
6. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8): 1593–603. DOI: 10.2337/dci19-0028
7. Bergenstal R.M., Ahmann A.J., Bailey T. et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15(3): 198–211. DOI: 10.1089/dia.2013.0051
8. Miller E.M. Using continuous glucose monitoring in clinical practice. *Clin. Diabetes*. 2020; 38(5): 429–38. DOI: 10.2337/cd20-0043
9. Beck R.W., Bergenstal R.M., Cheng P. et al. The relationships between Time in Range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2019; 13(4): 614–26. DOI: 10.1177/1932296818822496
10. Vigersky R.A., McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to Time-in-Range in patients with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2019; 21(2): 81–5. DOI: 10.1089/dia.2018.0310
11. Beck R.W., Bergenstal R.M., Riddlesworth T.D. et al. Validation of Time in Range as an outcome measure for diabetes clinical

trials. *Diabetes Care*. 2019; 42(3): 400–5. DOI: 10.2337/dc18-1444

12. Henao-Carrillo D.C., Muñoz O.M., Gómez A.M. et al. Reduction of glycemic variability with Degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2018; 12: 8–12. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.03.003
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
14. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The diabetes control and complications trial research group. *Diabetes*. 1997; 46(2): 271–86.
15. Dunn T.C., Xu Y., Hayter G. et al. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 137: 37–46. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.015
16. Calliari L.E.P., Krakauer M., Daher Vianna A.G. et al. Real-world flash glucose monitoring in Brazil — can sensors make a difference in diabetes management in developing countries? *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12: 3. DOI: 10.1186/s13098-019-0513-z
17. Gomez-Peralta F., Dunn T., Landuyt K. et al. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8(1): e001052. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-001052
18. Ritholz M.D., Atakov-Castillo A., Beste M. et al. Psychosocial factors associated with use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Med.* 2010; 27(9): 1060–5. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03061.x
19. Kubiak T., Mann C.G., Barnard K.C. et al. Psychosocial aspects of continuous glucose monitoring: connecting to the patients' experience. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2016; 10(4): 859–63. DOI: 10.1177/1932296816651450
20. Weatherall J., Polonsky W.H., Lanar S. et al. When insulin degludec enhances quality of life in patients with type 2 diabetes: a qualitative investigation. *Health Qual. Life Outcomes*. 2018; 16(1): 87. DOI: 10.1186/s12955-018-0883-1

Поступила / Received: 01.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2021



# Особенности полового развития детей и подростков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья

О.А. Байтрак, В.В. Мещеряков, Я.В. Гирш

БУ ВО «Сургутский государственный университет»; Россия, г. Сургут

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработка норм полового развития этнических хантов 7–17 лет и их сравнение с аналогичными показателями у представителей пришлого населения Среднего Приобья того же возраста.

**Дизайн:** одномоментное когортное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 2554 рожденных в ХМАО-Югре ребенка и подростка пришлого населения и 2431 представитель этнических хантов 7–17 лет I–II групп здоровья. Составлены половые формулы по J.M. Tanner (1969–1970) и M.B. Максимовой (1977). Произведена оценка половой формулы с анализом полученных результатов в двух когортах детей и подростков — этнических хантов и представителей пришлого населения Среднего Приобья. Сравнивали средний возраст ( $M \pm SD$ ) появления и завершения формирования каждого вторичного полового признака.

**Результаты.** Установлено более позднее появление вторичных половых признаков у хантов в сравнении с пришлым населением как у девочек, так и у мальчиков. Завершение формирования вторичных половых признаков происходит в сравниваемых группах в одном возрасте за счет более быстрого темпа их становления у хантов, за исключением аксиллярного оволосения — у юношей и девушек хантов окончательное формирование этого признака регистрируется позже. Значимой особенностью полового развития юношей хантов является отсутствие стадии P5 лобкового оволосения по J.M. Tanner и оволосения лица.

**Заключение.** Установленные закономерности определяют необходимость дифференцированного подхода к оценке полового развития хантов и пришлого населения ХМАО-Югры. Использование для хантов разработанных на других когортах населения нормативов может быть причиной гипердиагностики задержки полового развития детей и подростков этой этнической группы.

**Ключевые слова:** половое развитие, дети, этнические особенности, ханты.

**Вклад авторов:** Байтрак О.А. — сбор и статистическая обработка материала, написание текста статьи; Мещеряков В.В. — разработка дизайна исследования, научное руководство, корректировка текста статьи, утверждение в печать; Гирш Я.В. — научное консультирование по полученным результатам, корректировка текста статьи, утверждение в печать.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Гирш Я.В. Особенности полового развития детей и подростков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 45–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-45-49

## Characteristics of Sexual Development of Ethnic Khanty and Alien Population in the Middle Ob Region

O.A. Baitrak, V.V. Mescheryakov, Ya.V. Girsh

Surgut State University; 1 Lenin Prospect, Surgut, Russian Federation 628412

## ABSTRACT

**Study Objective:** To work out the sexual development standards for ethnic Khanty 7 to 17 years old and their comparative analysis with similar parameters of alien population in the Middle Ob Region of the same age.

**Study Design:** cross-sectional cohort comparative study.

**Materials and Methods.** The study included 2,554 children born in Yugra – Khanty-Mansiysk autonomous district and alien adolescents, and 2,431 ethnic Khanty children aged 7 to 17 years with health group I–II. Sexual development formulas were developed on the basis of publications by J.M. Tanner (1969–1970) and M. V. Maksimova (1977). Sexual development formulas were evaluated; the results were analysed in two groups of children and adolescents — ethnic Khanty and alien population in the Middle Ob Region. We compared the mean age ( $M \pm SD$ ) when each of the secondary sex characters appeared and formed.

**Study Results.** We found out that the Khanty develop secondary sex characters later than the alien population, both in girls and boys. Secondary sex characters are formed at the same age in both groups due to faster rate in the Khanty, save for axillary pilosis: in Khanty adolescents, this character is formed later. A distinctive feature of sexual development of Khanty boys is absence of stage P5 of pubic pilosis according to J. M. Tanner and of facial hair.

Байтрак Ольга Алексеевна — аспирант кафедры детских болезней Медицинского института БУ ВО СурГУ. 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. E-mail: voa-88@mail.ru

Мещеряков Виталий Витальевич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Медицинского института БУ ВО СурГУ. 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2032-9578. <https://orcid.org/0000-0001-6875-7358>. E-mail: taryvitaly@yandex.ru

Гирш Яна Владимировна — профессор кафедры детских болезней Медицинского института БУ ВО СурГУ, д. м. н., профессор. 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. E-mail: yanaef@yandex.ru



**Conclusion.** The patterns we found necessitate the use of a differentiated approach to evaluation of sexual development of the Khanty and alien population of Yugra – Khanty-Mansiysk autonomous district. Use of the standards developed for other population groups may cause overdiagnosis of sexual development retardation in children and adolescents in this ethnic group.

**Keywords:** sexual development, children, ethnic characteristics, the Khanty.

**Contributions:** Baitrak, O.A. — collection and statistical processing of materials, manuscript preparation; Mescheryakov, V.V. — study design, academic advising, article editing, approval of the manuscript for publication; Girsh, Ya.V. — academic advising on results, article editing, approval of the manuscript for publication.

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

**For citation:** Baitrak O.A., Mescheryakov V.V., Girsh Ya.V. Characteristics of Sexual Development of Ethnic Khanty and Alien Population in the Middle Ob Region. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 45–49. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-45-49

## ВВЕДЕНИЕ

Половым созреванием называют временной интервал в жизни человека, в течение которого происходит появление вторичных половых признаков. Он длится, как правило, 2–3 года. Оценка полового развития ребенка является важной частью характеристики физического развития и определяется комплексом вторичных половых признаков — лобковым и аксиллярным оволосением; помимо этого, у девочек — развитием грудной железы и наступлением менархе; у мальчиков — развитием гениталий, оволосением лица, мутацией голоса и увеличением щитовидного хряща [1–7].

Дебют фенотипических проявлений физиологического пубертата имеет достаточно большие возрастные пределы. У преимущественного большинства здоровых девушек начало появления вторичных половых признаков отмечено в возрасте от 8 до 13 лет, у здоровых мальчиков — чаще всего в возрасте от 9 до 14 лет. Рост грудной железы у девочек считается первым проявлением полового созревания. Менархе наступает чаще через 18–24 месяца после начала появления вторичных половых признаков. По данным разных авторов, средний возраст менархе составляет 12,8 года, возрастной интервал — от 10 до 16 лет [1].

У мальчиков динамика развития гениталий характеризуется уменьшением вначале подкожного жира в мошонке, появлением ее складчатости и пигментации. За этим следует одновременное опускание яичек на дно мошонки и увеличение их в размерах, отмечается рост полового члена. Происходит оволосение лобковой области, сначала — с горизонтальной верхней границей, к 16–17 годам — с распространением к пупку и на внутренние поверхности бедер. Вслед за лобковым следует аксиллярное оволосение и оволосение лица. Затем формируется типичная для мужчин форма щитовидного хряща и изменяется голос. Репродуктивная функция окончательно формируется в большинстве случаев в возрасте 16–17 лет [1].

Наблюдать ростовой скачок можно в середине пубертатного периода с окончанием его лишь в завершающей стадии. Оценка полового развития является неотъемлемой частью заключения о состоянии здоровья детей и подростков как на индивидуальном, так и на популяционном уровне [1, 5, 6]. Она проводится на основе сопоставления индивидуальных признаков с нормативными показателями [1, 7]. При этом использование региональных норм различных показателей функционирования организма в клинической практике позволяет дать более объективное заключение о состоянии здоровья [3, 4].

Известно, что степень выраженности и возраст появления тех или иных показателей полового созревания зависят от этнической принадлежности индивидуума, т. е. генетически детерминированы [3, 5, 6]. Это в полной мере относится к таким коренным малочисленным народам Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (ХМАО-Югры),

как ханты, которые до настоящего времени в большинстве своем этнически обособлены, ведут кочевой образ жизни. В связи с этим закономерно возникает вопрос о том, насколько объективна оценка полового развития детей и подростков этнических хантов в условиях отсутствия разработанных для данной когорты соответствующих нормативов. Есть ли необходимость дифференцированного подхода к оценке полового развития детей и подростков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья?

**Цель исследования:** разработка норм полового развития этнических хантов 7–17 лет и их сравнение с аналогичными показателями представителей пришлого населения Среднего Приобья того же возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное когортное сравнительное исследование — оценка половой формулы с анализом полученных результатов в двух когортах детей и подростков — этнических хантов и представителей пришлого населения Среднего Приобья.

В исследование включены 2554 рожденных в ХМАО-Югре ребенка и подростка пришлого населения в возрасте 7–17 лет I–II групп здоровья во время диспансеризации в школах города Сургут и 2431 представитель этнических хантов того же возраста и тех же групп здоровья во время диспансеризации в школах Сургутского района. В исследование включались только те дети и подростки ханты, оба родителя которых относились к этой этнической группе.

Для каждого возрастного периода для лиц мужского и женского пола отдельно хантам и представителям пришлого населения составлены половые формулы по J.M. Tanner [7] с использованием следующих ранжированных показателей вторичных половых признаков: женский пол — лобковое оволосение (P1-5), аксиллярное оволосение (A1-3), развитие молочных желез (Ma1-5), менархе (Me1-3); мужской пол — лобковое оволосение (P1-5), аксиллярное оволосение (A1-3), развитие гениталий (G1-6).

Половая формула включала набор внешних половых признаков от нижнего до верхнего квартиля указанных ранжированных их показателей. Дополнительно оценивали не включенные в формулу J.M. Tanner ранжированные вторичные половые признаки лиц мужского пола, предусмотренные оценкой полового развития по M.B. Максимовой и соавт. [7] — изменение голоса (V0-2), формирование щитовидного хряща (L0-2), оволосение лица (F0-5).

Сравнение полового развития хантов и пришлого населения проводилось по среднему возрасту ( $M \pm SD$ ) появления и окончания формирования вторичного полового признака (t-критерий). Предварительно проверена на нормальность распределения каждая числовая совокупность. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение включенных в исследование по гендерному признаку в обеих группах характеризовалось некоторым преобладанием лиц мужского пола (в 1-й группе мальчиков — 55,2%, девочек — 44,8%; во 2-й группе — 53,1% и 46,9%, соответственно) при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). В ходе исследования было важно оценить возраст появления и окончательного формирования вторичных половых признаков, последовательность их появления.

В таблице представлены разработанные нормы полового развития от 7 до 17 лет для этнических хантов и пришлого населения.

На следующем этапе работы проведен сравнительный анализ возраста появления и окончательного формирования каждого вторичного полового признака пришлого населения и этнических хантов. Графически представлялись темпы становления каждого полового признака.

Средний возраст начала развития молочных желез (рис. 1) у девочек пришлого населения составил  $10,6 \pm 0,7$  года, у хантов —  $11,4 \pm 0,7$  года ( $p < 0,05$ ). Однако возраст окончания их формирования оказался сопоставимым:  $15,2 \pm 1,3$  года у пришлого населения и  $15,5 \pm 1,2$  года у этнических хантов ( $p > 0,05$ ).

Ведущим критерием, указывающим на завершение полового созревания, является возраст первой менструации.

Средний возраст менархе (см. рис. 1) у девочек этнических хантов был более поздним, чем у пришлого населения ( $14,7 \pm 1,1$  и  $13,9 \pm 0,6$  года соответственно;  $p < 0,01$ ). Однако полное установление менструального цикла у пришлого населения и этнических хантов завершилось в одном возрастном периоде:  $16 \pm 0,9$  года у первых и в  $16 \pm 1$  год у вторых ( $p > 0,05$ ).

При анализе темпов становления лобкового оволосения (рис. 2) можно отметить более позднее начало его у девочек хантов (ханты —  $12,4 \pm 0,8$  года; пришлое население —  $11 \pm 0,6$  года;  $p < 0,05$ ) и отсутствие статистически значимой разницы возраста окончания формирования данного вторичного полового признака у девочек исследуемых групп (ханты —  $15,6 \pm 1,2$  года; пришлое население —  $15,5 \pm 1,1$  года;  $p > 0,05$ ). При оценке темпов аксиллярного оволосения (см. рис. 2) установлены значимо более поздние сроки начала его у этнических хантов ( $12,9 \pm 0,8$  года), а также более позднее окончание формирования данного вторичного полового признака —  $15 \pm 1$  год (у пришлого населения —  $12,3 \pm 0,5$  и  $14,7 \pm 0,8$  года соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях).

Выявленные закономерности определяют более поздний дебют пубертата у девочек хантов и более быстрый темп их полового развития в сравнении с таковым у девочек пришлого населения. Окончательное становление внешних половых признаков по основным показателям (менархе, развитие молочных желез, лобковое оволосение) в сравниваемых группах приходится на один возраст, кроме аксиллярного

Таблица / Table

Стандарты полового развития этнических хантов и представителей пришлого населения  
Sexual development standards for ethnic Khanty and alien population

Возраст / Age	Формулы нормального развития / Normal development formulas	
	ханты / Khanty	пришное население / aliens
<i>Женский пол / Girls</i>		
7–9 лет / 7-9 years old	от Ma1P1A1Me1 до Ma1P1A1Me1 / Ma1P1A1Me1 to Ma1P1A1Me1	от Ma1P1A1Me1 до Ma1P1A1Me1 / Ma1P1A1Me1 to Ma1P1A1Me1
10 лет / 10 years old	от Ma1P1A1Me1 до Ma2P1A1Me1 / Ma1P1A1Me1 to Ma2P1A1Me1	от Ma1P1A1Me1 до Ma2P2A1Me1 / Ma1P1A1Me1 to Ma2P2A1Me1
11 лет / 11 years old	от Ma1P1A1Me1 до Ma3P2A1Me1 / Ma1P1A1Me1 to Ma3P2A1Me1	от Ma1P1A1Me1 до Ma3P2A1Me1 / Ma1P1A1Me1 to Ma3P2A1Me1
12 лет / 12 years old	от Ma2P1A1Me1 до Ma3P3A2Me2 / Ma2P1A1Me1 to Ma3P3A2Me2	от Ma2P2A1Me1 до Ma3P3A2Me2 / Ma2P2A1Me1 to Ma3P3A2Me2
13 лет / 13 years old	от Ma3P2A1Me1 до Ma4P4A2Me3 / Ma3P2A1Me1 to Ma4P4A2Me3	от Ma3P2A2Me2 до Ma4P4A3Me3 / Ma3P2A2Me2 to Ma4P4A3Me3
14 лет / 14 years old	от Ma3P2A2Me1 до Ma4P4A3Me3 / Ma3P2A2Me1 to Ma4P4A3Me3	от Ma4P2A2Me2 до Ma5P4A3Me3 / Ma4P2A2Me2 to Ma5P4A3Me3
15 лет / 15 years old	от Ma3P2A2Me1 до Ma3P3A3Me3 / Ma3P2A2Me1 to Ma3P3A3Me3	от Ma4P3A3Me2 до Ma5P5A3Me3 / Ma4P3A3Me2 to Ma5P5A3Me3
16 лет / 16 years old	от Ma3P3A2Me2 до Ma5P5A3Me3 / Ma3P3A2Me2 to Ma5P5A3Me3	от Ma4P3A3Me2 до Ma5P5A3Me3 / Ma4P3A3Me2 to Ma5P5A3Me3
17 лет / 17 years old	от Ma3P3A2Me2 до Ma5P5A3Me3 / Ma3P3A2Me2 to Ma5P5A3Me3	от Ma4P3A3Me2 до Ma5P5A3Me3 / Ma4P3A3Me2 to Ma5P5A3Me3
<i>Мужской пол / Boys</i>		
7–10 лет / 7-10 years old	от G1P1A1 до G1P1A1 / G1P1A1 to G1P1A1	от G1P1A1 до G1P1A1 / G1P1A1 to G1P1A1
11 лет / 11 years old	от G1P1A1 до G2P1A1 / G1P1A1 to G2P1A1	от G1P1A1 до G2P2A1 / G1P1A1 to G2P2A1
12 лет / 12 years old	от G1P1A1 до G2P2A1 / G1P1A1 to G2P2A1	от G1P1A1 до G2P2A1 / G1P1A1 to G2P2A1
13 лет / 13 years old	от G1P1A1 до G3P2A1 / G1P1A1 to G3P2A1	от G2P2A1 до G4P4A2 / G2P2A1 to G4P4A2
14 лет / 14 years old	от G2P2A1 до G3P3A2 / G2P2A1 to G3P3A2	от G3P3A2 до G5P5A3 / G3P3A2 to G5P5A3
15 лет / 15 years old	от G2P2A2 до G4P4A3 / G2P2A2 to G4P4A3	от G4P4A2 до G5P5A3 / G4P4A2 to G5P5A3
16 лет / 16 years old	от G2P2A2 до G4P4A3 / G2P2A2 to G4P4A3	от G4P4A2 до G5P5A3 / G4P4A2 to G5P5A3
17 лет / 17 years old	от G3P2A2 до G4P4A3 / G3P2A2 to G4P4A3	от G4P5A3 до G5P5A3 / G4P5A3 to G5P5A3

оволосения, которое окончательно формируется у хантов в среднем на один год позже, чем у пришлого населения. Последовательность формирования вторичных половых признаков у девочек в сравниваемых группах не различалась.

У мальчиков хантов и пришлого населения последовательность формирования вторичных половых признаков также была одинаковой.

Рис. 1. Сравнительная оценка темпов развития молочных желез (А) и установления менструального цикла (В) по J.M. Tanner у девочек этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья в зависимости от возраста.

\* Здесь и в рисунках 2–5: различия в годах между хантами и пришлым населением статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*  $P < 0,01$

Fig. 1. Comparative evaluation of breast development rates (A) and menstruation (B) according to J.M. Tanner in ethnic Khanty girls and aliens in the Middle Ob Region depending on the age.

\* Here and fig. 2–5: year differences between the Khanty and aliens are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

\*\*  $P < 0,01$

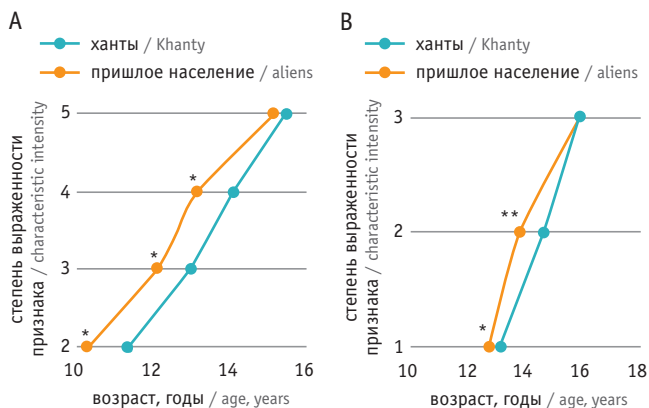
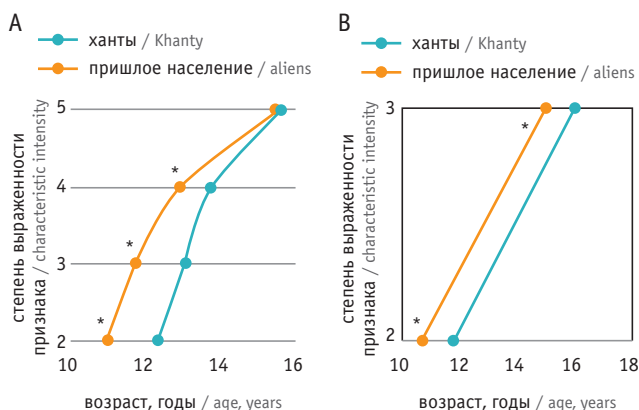


Рис. 2. Сравнительная оценка темпов оволосения лобковой области (А) и подмышечных впадин (В) по J.M. Tanner у девочек этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья в зависимости от возраста

Fig. 2. Comparative evaluation of the rates of pubic (A) and axillary (B) pilositis according to J.M. Tanner in ethnic Khanty girls and aliens in the Middle Ob Region depending on the age



При анализе темпов становления лобкового оволосения (рис. 3) можно отметить более позднее начало его у хантов (ханты —  $14 \pm 0,4$  года; пришлое население —  $12,8 \pm 0,4$  года;  $p < 0,05$ ) и отсутствие последней стадии оволосения (P5) в возрасте до 17 лет включительно у хантов. Начало аксиллярного оволосения у этнических хантов приходилось на возраст  $14,9 \pm 0,9$  года, у пришлого населения —  $14 \pm 0,6$  года ( $p < 0,05$ ), окончание формирования данного вторичного полового признака — на возраст  $16 \pm 0,5$  и  $15,2 \pm 0,5$  года соответственно ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на более поздний старт развития наружных гениталий у мальчиков хантов (у хантов —  $12,5 \pm 1,2$  года, у пришлого населения —  $11,8 \pm 1,1$  года;  $p < 0,05$ ), окончание формирования указанного признака у хантов произошло в  $15,9 \pm 0,6$  года, у пришлого населения — в  $15,8 \pm 0,6$  года ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).

Анализ темпов оволосения лица, формирования щитовидного хряща и изменения тембра голоса мальчиков и юношей сравниваемых групп дал следующие результаты (рис. 5).

Рис. 3. Сравнительная оценка темпов оволосения лобковой области (А) и подмышечных впадин (В) по J.M. Tanner у мальчиков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья в зависимости от возраста

Fig. 3. Comparative evaluation of the rates of pubic (A) and axillary (B) pilositis according to J. M. Tanner in ethnic Khanty boys and aliens in the Middle Ob Region depending on the age

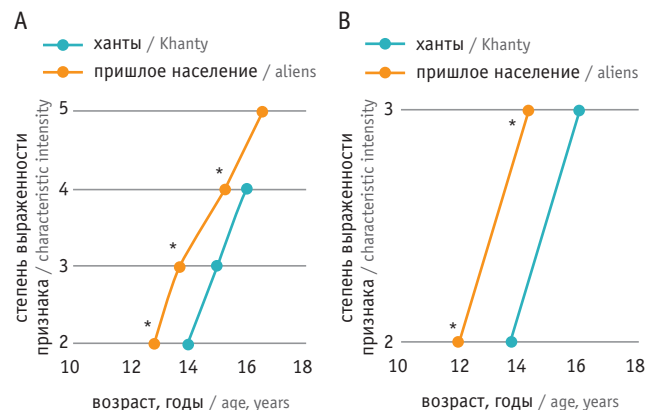


Рис. 4. Сравнительная оценка темпов развития наружных половых органов по J.M. Tanner у мальчиков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья в зависимости от возраста

Fig. 4. Comparative evaluation of the rate of external sex organs development according to J.M. Tanner in ethnic Khanty boys and aliens in the Middle Ob Region depending on the age

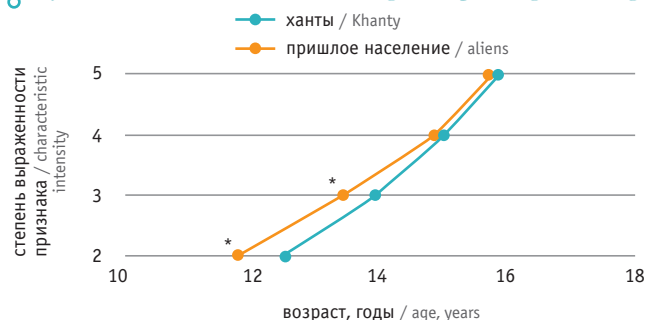
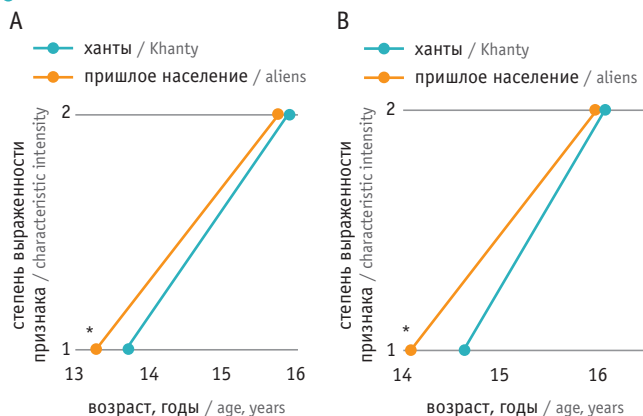




Рис. 5. Сравнительная оценка темпов изменения тембра голоса (А) и изменения щитовидного хряща (В) по М.В. Максимовой и соавт. (1977) у мальчиков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья в зависимости от возраста

Fig. 5. Comparative evaluation of the rate of voice quality changes (A) and thyroid cartilage changes (B) according to M.V. Maksimova et al. (1977) in ethnic Khanty boys and aliens in the Middle Ob Region depending on the age



Начальная стадия изменения голоса (V1) регистрировалась у этнических хантов позже, чем у мальчиков пришлого населения ( $13,7 \pm 1$  год и  $13,2 \pm 0,7$  года соответственно;  $p < 0,05$ ). Возраст окончательного становления голоса статистически значимо не различался в сравниваемых группах (ханты —  $15,9 \pm 1$  год, пришлое население —  $15,7 \pm 1$  год;  $p > 0,05$ ).

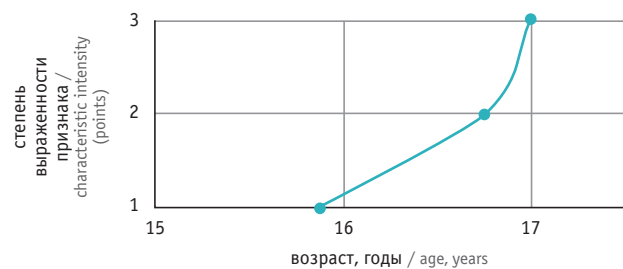
Аналогичная закономерность установлена при оценке формирования щитовидного хряща: начало развития данного признака (L1) в  $14,6 \pm 1,2$  года у хантов и в  $14,1 \pm 0,8$  года у пришлого населения ( $p < 0,05$ ), окончание (L2) — в возрасте  $16,1 \pm 0,9$  года у хантов и в  $16,0 \pm 0,8$  года у пришлого населения ( $p > 0,05$ ).

Первые признаки оволосения лица (F1) у пришлого населения приходятся на возраст  $15,9 \pm 0,7$  года, окончательная сформированность —  $17,0 \pm 0,5$  года (рис. 6). Этническая особенность хантов — отсутствие оволосения лица.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А. и др. Детская эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 256 с. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Malievskiy O.A. et al. Paediatric endocrinology. M.: GEOTAR-Media; 2019. 256 p. (in Russian)]
- Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Поляков В.К. и др. Показатели полового развития здоровых мальчиков в различные периоды гипофизарно-гонадной активности. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(6): 91–7. [Raygorodskaya N.Yu., Bolotova N.V., Polyakov V.K. et al. Indicators of sexual development of healthy boys in different periods of pituitary-gonadal activity. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2019; 98(6): 91–7. (in Russian)]
- Деев И.А., Коломеец И.Л., Саприн Т.В. и др. Половое развитие подростков в Томской области. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(5): 366–72. [Deev I.A., Kolomeets I.L., Saprina T.V. et al. Sexual development of adolescents in the Tomsk Region. Pediatric Pharmacology. 2017; 14(5): 366–72. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1784
- Бахтиярова А.Ш., Нурхасимова Р.Г., Гайраткызы Д. и др. Особенности физического и полового развития девочек и девочек-подростков, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 2: 47–8. [Bakhtiyarova A.Sh., Nerkhasimova R.G., Gayratkyzy D. et al. Peculiarities of physical development of girls and female adolescents

Рис. 6. Темпы оволосения лица (F) по М.В. Максимовой и соавт. (1977) у мальчиков пришлого населения Среднего Приобья  
Fig. 6. Facial pilosity (F) according to M.V. Maksimova et al. (1977) in alien boys in the Middle Ob Region



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало более позднее появление вторичных половых признаков у хантов в сравнении с пришлым населением как у девочек, так и у мальчиков. Завершение формирования вторичных половых признаков происходит в сравниваемых группах в одном возрасте за счет более быстрого темпа их становления у хантов, за исключением аксиллярного оволосения — у юношей и девушек хантов окончательное формирование этого признака регистрируется позже. Значимой особенностью полового развития юношей хантов является отсутствие стадии P5 лобкового оволосения и оволосения лица, последнее не проявляется и на протяжении всей жизни у мужчин данной этнической группы.

Установленные закономерности определяют необходимость дифференцированного подхода к оценке полового развития хантов и пришлого населения ХМАО-Югры. Использование для хантов разработанных на других когортах населения нормативов может исказить индивидуальную и популяционную оценку состояния здоровья хантов, в частности быть причиной гипердиагностики задержки полового развития у детей и подростков этой этнической группы. Внедрение разработанных норм для хантов и пришлого населения позволяет объективизировать оценку полового развития детей и подростков на региональном уровне.

living in environmentally unfriendly region. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2016; 2: 47–8. (in Russian)]

- Ермакова И.В., Адамовская О.Н., Сельверова Н.Б. Физическое развитие, нейровегетативный, гормональный и психоэмоциональный статус детей на разных стадиях полового созревания. Новые исследования. 2017; 4(53): 127–39. [Ermakova I.V., Adamovskaya O.N., Selverova N.B. Physical development, neurovegetative, hormonal and psychoemotional status of children at various stages of sexual development. New Research. 2017; 4(53): 127–39. (in Russian)]
- Докучаева С.Ю., Токарев А.Н., Лежнина И.В. Морфофункциональные показатели и половое развитие детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(4): 267–77. [Dokuchaeva S.Yu., Tokarev A.N., Lezhnina I.V. Morphofunctional characteristics and sexual development of children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 63(4): 267–77. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018
- Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. и др. Методы и методика оценки роста и развития детей: учебное пособие. Абакан: Изд-во ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»; 2017. 84 с. [Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. et al. Methods and guidelines for evaluation of paediatric growth and development: study guide. Abakan: Publishing house of N.F. Katanov Khakas State University; 2017. 84 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 24.11.2020

Принята к публикации / Accepted: 12.01.2021



# Влияние функционального биологического управления в режиме электромиографии на психологическое состояние детей с нарушениями мочеиспускания и дефекации неорганического генеза

А.Б. Моисеев, А.А. Миронов, Е.Е. Вартапетова, Г.А. Адашинская

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить и оценить влияние функционального биологического управления (ФБУ) в режиме электромиографии (ЭМГ) на клинические проявления и психологическое состояние детей с нарушениями мочеиспускания (НМ) и дефекации неорганического генеза.

**Дизайн:** проспективное контролируемое параллельное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 255 детей от 7 до 18 лет (средний возраст —  $10,3 \pm 3,1$  года) с недержанием мочи (как единственной или одной из жалоб при госпитализации) и неорганическим (функциональным) генезом имевшихся НМ. В основную группу (ОГ) вошли 153 ребенка (66 мальчиков и 87 девочек), которые ежедневно получали сеансы ФБУ (ФБУ-терапии) в режиме ЭМГ № 10 со стандартным типом интенсивности без предшествующей электростимуляции. Группу сравнения (ГС) составили 102 ребенка (43 мальчика и 59 девочек), которые в течение 1 мес получали перорально медикаментозную метаболическую терапию (ММТ). Комплексное обследование включало сбор анамнеза, физикальное исследование, оценку физического развития детей, клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи, контроль ритмов спонтанных мочеиспусканий и дефекаций, заполнение квалитметрических таблиц, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и органов брюшной полости, урофлоуметрию, а по показаниям — рентгенологические, эндоскопические исследования и обследование запирающего аппарата прямой кишки. До и после лечения проводилось комплексное психологическое обследование детей с определением преобладающих эмоций, уровней тревожности, притязаний и самооценки.

**Результаты.** Установлено, что у детей с НМ неорганического генеза превалировал немоносимптомный энурез (Не-МЭ) — 148 (58%), моносимптомный энурез (МЭ) диагностировался у 61 (24%) пациента, а дневное недержание мочи (ДНМ) — у 46 (18%) детей, пик выявляемости заболеваний пришелся на возраст 7–10 лет. В 41,2% и 43,1% случаев НМ неорганического генеза (у 33,3% детей с Не-МЭ и у 7,8% и 9,8% детей с ДНМ) комбинировались с хроническим запором и недержанием кала в сочетанные нарушения функции тазовых органов (СНФТО). ФБУ-терапия в режиме ЭМГ была высокоэффективна у детей как с НМ неорганического генеза (84,4%), так и с СНФТО (74,6%), а эффективности ММТ при этих заболеваниях — лишь 48,3% и 40,9% соответственно ( $p < 0,001$  в обоих случаях). У детей с НМ неорганического генеза и СНФТО исходно диагностированы преобладание негативных эмоций, повышенный уровень тревожности, низкие уровни притязаний и самооценки на фоне болезни. ФБУ-терапия в режиме ЭМГ, в отличие от ММТ, статистически значимо повлияла на смену эмоций с негативных на позитивные, снизила тревожность, увеличила уровни притязаний и самооценки.

**Заключение.** ФБУ-терапия в режиме ЭМГ у детей с НМ неорганического генеза и СНФТО позволяет не только купировать клинические симптомы заболеваний, но и изменить эмоциональный фон с негативного на позитивный, уменьшить тревожность, повысить уровни притязаний и самооценки, что в итоге приводит к улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** нарушения мочеиспускания, энурез, дневное недержание мочи, сочетанные нарушения функции тазовых органов, функциональное биологическое управление, тревожность, уровень притязаний, уровень самооценки.

**Вклад авторов:** Моисеев А.Б. — отбор и обследование пациентов, 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 публикации 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; Адашинская Г.А. — отбор и обследование пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ, интерпретация и статистическая обработка данных, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Моисеев А.Б., Миронов А.А., Вартапетова Е.Е., Адашинская Г.А. Влияние функционального биологического управления в режиме электромиографии на психологическое состояние детей с нарушениями мочеиспускания и дефекации неорганического генеза. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 50–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-50-55

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

Миронов Андрей Анатольевич — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5252-7403. <https://orcid.org/0000-0003-2350-0545>. E-mail: 7190382@mail.ru

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. <https://orcid.org/0000-0002-9999-7634>. E-mail: katiava@mail.ru

Адашинская Галина Алексеевна — к. п. н., доцент кафедры общей психологии и психологии развития ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

# Impact from Functional Biological Management in the Electromyography Mode on the Psychological State of Children with Non-organic Urination and Defecation Impairment

A.B. Moiseev, A.A. Mironov, E.E. Vartapetova, **G.A. Adashinskaya**

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997*

## ABSTRACT

**Study Objective:** To identify and evaluate the impact from functional biological management (FBM) in the electromyography (EMG) mode on clinical manifestations and psychological state in children with non-organic urination and defecation impairment.

**Study Design:** prospective controlled clinical study in parallel groups.

**Materials and Methods.** We examined 255 children of 7 to 18 years old (mean age:  $10.3 \pm 3.1$  years) with urinary incontinence (as the only one complaint or one of a number of complaints upon hospitalisation) and non-organic (functional) urination impairment. The study group included 153 children (66 boys and 87 girls) who had daily FBM sessions (FBM therapy) in the EMG mode (10 sessions) with the standard intensity without prior electrical stimulation. The comparison group included 102 children (43 boys and 59 girls) who were treated with oral metabolic support (MS) for 1 month. A complex examination included history, physical examination, physical development assessment, complete blood test and biochemical blood assay, urinalysis, monitoring of spontaneous urination and defecation rhythms, qualimetric tables, US examination of kidneys, urinary bladder and abdominals, urofluometry, and, if indicated, X-ray or endoscopic examinations and rectum sphincter examination. A complex psychological assessment was performed prior to and after therapy, and prevailing emotions, anxiety levels, ambitions, and self-esteem were identified.

**Study Results.** It was found out that the children with non-organic urination impairment had mostly non-monosymptomatic enuresis (non-ME) (148 (58%)); monosymptomatic enuresis (ME) was diagnosed in 61 (24%) patients, while daytime urinary incontinence (DUI) was recorded in 46 (18%) children, with the peak detectability being at the age of 7 to 10 years. In 41.2% and 43.1%, non-organic urinary impairments (33.3% children with non-ME and 7.8% and 9.8% children with DUI) were combined with chronic constipation and faecal incontinence associated with accompanying pelvic organs impairment. FBM therapy in EMG mode was highly efficient in children both with non-organic urination impairment (84.4%) and accompanying pelvic organs impairment (74.6%); while metabolic support was efficient only in 48.3% and 40.9% of cases, respectively ( $p < 0.001$  in both cases). Children with non-organic urination impairment and accompanying pelvic organs impairment had mostly negative emotions, increased anxiety, low ambitions and self-esteem because of the disease. Unlike metabolic support, FBM therapy in EMG mode had statistically significant impact on the shift to positive emotions, reduced anxiety, improved ambitions and self-esteem.

**Conclusion.** When used in children with non-organic urination impairment and accompanying pelvic organs impairment, FBM therapy in EMG mode can not only arrest clinical symptoms of the disease, but also replaces negative emotions with positive ones, reduces anxiety, improves ambitions and self-esteem, resulting in higher quality of life.

**Keywords:** impaired urination, enuresis, daytime urinary incontinence, accompanying pelvic organs impairment, functional biological management, anxiety, ambitions, self-esteem.

**Contributions:** Moiseev, A.B. — patient selection and examination; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; text of the manuscript; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Mironov, A.A. — patient selection and examination; thematic publications reviewing; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; text of the manuscript; Vartapetova, E.E. — collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; text of the manuscript; review of critically important material; **Adashinskaya, G.A.** — patient selection and examination; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation, statistical processing; 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., Mironov A.A., Vartapetova E.E., **Adashinskaya G.A.** Impact from Functional Biological Management in the Electromyography Mode on the Psychological State of Children with Non-organic Urination and Defecation Impairment. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 50–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-50-55

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения мочеиспускания (НМ) у детей остаются острой и актуальной проблемой педиатрии, что обусловлено высокой заболеваемостью — по данным разных авторов, 10% [1] и даже 15–20% [2]. В 75,2% случаев НМ имеют неорганический генез [3], когда не выявляются нейрогенные расстройства и анатомические дефекты [4, 5].

Одним из основных проявлений НМ, ухудшающих качество жизни пациентов, является недержание мочи, которое регистрируется у 21,7% детей 8–17 лет [6]: у 7–12% пациентов во время сна [7] и у 6–10% детей в период бодрствования [7, 8]. В 40–50% случаев НМ комбинируются с хроническим запором (ХЗ) и/или недержанием кала (НК) и проявляются как сочетанные нарушения функции тазовых органов (СНФТО) [9].

Недержание мочи во время сна (энурез) и/или бодрствования негативно влияет на психологический статус детей, приводит к социальной дезадаптации и конфликтам со сверстниками, а также резко снижает качество жизни всей семьи [2]. К тому же, по данным Международного общест-

ва по проблемам недержания мочи у детей (International Children's Continence Society, ICCS), 20–30% пациентов с энурезом имеют по крайней мере одно психическое или психиатрическое расстройство, что в 2 раза превышает аналогичные показатели у здоровых детей [10].

Среди уже ставших традиционными методов лечения НМ неорганического генеза у детей — фармакотерапии, физиотерапии и немедикаментозной терапии — последней отдают предпочтение наиболее часто. К немедикаментозным методам лечения НМ неорганического генеза относят уротерапию, внушение и самовнушение, мочевые будильники (аларм-терапию), а также функциональное биологическое управление (ФБУ-терапию) в режиме электромиографии (ЭМГ) [11].

ФБУ-терапия в режиме ЭМГ — это комплекс упражнений для мышечного аппарата промежности, который базируется на методике А. Кегеля, гармонично сочетает напряжение и расслабление мышц тазового дна с одновременной релаксацией мышц-антагонистов. Сеансы ФБУ-терапии в режиме ЭМГ проводятся в форме интерактивной динамической игры



под контролем аппаратно-компьютерного комплекса, что препятствует угасанию у детей интереса к занятиям [12].

Применение ФБУ-терапии в режиме ЭМГ у детей с НМ неорганического генеза и СНФТО способствует восстановлению центральных механизмов регуляции мочеиспускания и дефекации, нормализации детрузорно-сфинктерных взаимоотношений, улучшению кровообращения органов малого таза, что обуславливает высокий клинический эффект данного метода лечения [11, 13].

По результатам наших наблюдений, эффективность ФБУ-терапии в режиме ЭМГ у детей с НМ неорганического генеза составляет 84,4%, а с СНФТО — 74,6% [14]. Показано также влияние медикаментозной и немедикаментозной терапии на нивелирование патохарактерологических черт и особенностей личности у детей с НМ неорганического генеза и СНФТО [11], однако сведения об этом единичны и носят разрозненный характер.

Таким образом, с учетом социальной значимости расстройств мочеиспускания мы сформулировали **цель исследования:** выявить и оценить влияние ФБУ-терапии в режиме ЭМГ на клинические проявления НМ неорганического генеза и СНФТО и на сопутствующее им психологическое состояние детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2011–2018 гг. на базе нефрологического отделения филиала № 2 и Консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» Департамента здравоохранения города Москвы выполнено проспективное контролируемое параллельное клиническое исследование. После получения письменного добровольного информированного согласия законных представителей пациентов нами обследованы 2043 ребенка от 7 до 18 лет (средний возраст —  $10,1 \pm 3,1$  года) с ведущей жалобой на недержание мочи.

В соответствии с критериями ICCS (2011, 2016), НМ неорганического генеза выявлены у 1524 детей (869 девочек и 655 мальчиков), из которых методом случайных чисел отобраны 515 человек. Из них на предложенное лечение добровольно письменно согласились законные представители 334 пациентов, которые были включены в исследование и разделены на две независимые группы по 167 человек в каждой.

Основную группу (ОГ) составили 153 ребенка (66 мальчиков и 87 девочек), ежедневно получавшие сеансы ФБУ-терапии в режиме ЭМГ № 10 со стандартным типом интенсивности без предшествующей электростимуляции (14 детей из 167 выбыли из исследования). В группу сравнения (ГС) вошли 102 ребенка (43 мальчика и 59 девочек), которые в течение 1 мес получали медикаментозную метаболическую терапию (ММТ): натриевую соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты в дозе 5 мг/кг в сутки [15] в три приема (65 детей из 167 выбыли из исследования).

Комплексное нефро-урологическое и гастроэнтерологическое обследование пациентов включало сбор анамнеза, 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 мочеиспусканий и дефекаций, заполнение квалитетических таблиц, УЗИ почек, мочевого пузыря и органов брюшной полости, урофлоуметрию, а по показаниям — рентгенологические, эндоскопические исследования и обследование запирающего аппарата прямой кишки.

Все дети были осмотрены неврологом, урологом (мальчики), гинекологом (девочки), а пациентов с дополнительными жалобами на запоры или НК консультировал гастроэнтеролог.

Выполнялось комплексное психологическое обследование детей до и после лечения с определением преобладающих эмоций, уровней тревожности, притязаний и самооценки, включавшее применение проективной методики «Волшебная страна чувств» по Т.Д. Зинкевич-Евстигнеевой (в модификации Г.А. Адашиной), шкалы явной тревожности The Children’s Form of Manifest Anxiety Scale, шкалы личностной тревожности А.М. Прихожан, теста оценки тревожности Ч.Д. Спилбергера (в адаптации Ю.Л. Ханина), а также методику исследования самооценки по Дембо-Рубинштейн (в модификации А.М. Прихожан).

Статистический анализ проводился с помощью прикладного пакета программ Statistica 6.1 и приложения MS Excel for Windows XP. Для сравнения зависимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона, для сравнения независимых групп — U-критерий Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Анализ взаимосвязи между исследуемыми признаками проводился при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену, а оценка силы выявленных корреляционных зависимостей — с применением шкалы Чеддока. При значении  $p < 0,05$  результаты считались диагностически значимыми.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

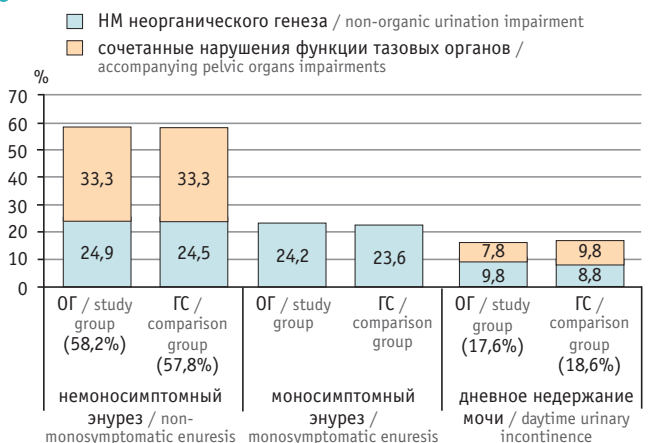
У 90 детей (58,8%) из ОГ и 58 (56,9%) из ГС диагностировались исключительно НМ неорганического генеза ( $p = 0,752$ ), а у 63 (41,2%) и 44 (43,1%) пациентов соответственно выявлялись СНФТО в виде различных комбинаций НМ, ХЗ и НК ( $p = 0,764$ ).

Обнаружено, что в ОГ и ГС у 89 и 59 человек соответственно был немоносимптомный энурез (Не-МЭ), который в трети случаев комбинировался с ХЗ и/или НК в СНФТО, а в четверти случаев проявлялся исключительно недержанием мочи (рис. 1).

Моносимптомный энурез (МЭ) диагностировался реже, у каждого четвертого ребенка (у 37 детей ОГ и у 24 из ГС), а дневное недержание мочи (ДНМ) — почти у каждого пятого пациента (у 27 детей ОГ и у 19 из ГС), и в половине случаев оно комбинировалось с ХЗ и/или НК в СНФТО.

Рис. 1. Клинические проявления нарушений мочеиспускания (НМ) неорганического генеза у детей основной группы (ОГ) (n = 153) и группы сравнения (ГС) (n = 102)

Fig. 1. Clinical signs of non-organic urination impairment in study group (n = 153) and comparison group (n = 102)





Таким образом, у обследованных детей Не-МЭ встречался чаще МЭ и ДНМ (в каждом случае  $p < 0,001$ ).

Почти у каждого третьего пациента из ОГ (46 (30,1%) человек) и ГС (28 (27,4%) детей) чаще всего диагностировалось сочетание Не-МЭ, ХЗ и НК. Подобная «двойная» инконтиненция — недержание мочи и НК — значительно ухудшила психоэмоциональное состояние детей и нарушала их социальную адаптацию.

У большинства обследованных детей из ОГ ( $n = 126$ ; 82,3%) и ГС ( $n = 83$ ; 81,4%) отмечался энурез в виде изолированного симптома или в качестве компонента СНФТО, причем первичный энурез превалировал над вторичным (ОГ — 77,8% vs 22,2%,  $p < 0,001$ ; ГС — 75,9% vs 24,1%,  $p < 0,001$ ). У 39,7% пациентов ОГ и 41% из ГС выявлялось недержание мочи 1 раз за ночь, а у 30,9 и 32,5% соответственно отмечался энурез от 1 до 6 раз в неделю. У обследованных детей энурез во время ночного сна имел место чаще недерхания мочи во время дневного и ночного сна (ОГ — 90,5% vs 8,7%,  $p < 0,001$  и ГС — 89,2% vs 9,6%,  $p < 0,001$ ), а энурез во время дневного сна диагностировался совсем редко.

По данным проективной методики «Волшебная страна чувств», 140 (91,5%) детей из ОГ и 94 (92,2%) ребенка из ГС на область бедер и таза (проблемной для них зоны) до лечения чаще проецировали негативные эмоции (страх, вину, обиду, грусть и злость), которые преобладали над позитивными эмоциями (радостью, удовольствием, интересом — 8,5% и 7,8% случаев соответственно,  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Установлено, что исходно у детей из ОГ с НМ неорганического генеза и СНФТО четверть преобладающими отрицательными эмоциями были обида ( $n = 33$ ; 21,5%), вина ( $n = 31$ ; 20,3%), грусть ( $n = 30$ ; 19,6%), страх ( $n = 28$ ; 18,3%). В ГС дети с НМ неорганического генеза и СНФТО на область таза и бедер

чаще всего также проецировали вину ( $n = 22$ ; 21,6%), обиду ( $n = 20$ ; 19,6%), грусть ( $n = 20$ ; 19,6%), страх ( $n = 19$ ; 18,6%). Таким образом, до лечения у обследованных больных наблюдались в основном отрицательные эмоции. При этом у пациентов с НМ неорганического генеза из ОГ ( $n = 90$ ) и ГС ( $n = 58$ ) ведущей отрицательной эмоцией была обида (21 (23,3%) и 14 (24,1%) соответственно), а у детей с СНФТО из ОГ ( $n = 63$ ) и ГС ( $n = 44$ ) — грусть (18 (28,6%) и 12 (27,3%) соответственно).

У детей исследуемых групп оценивали уровень тревожности, для чего полученные в ходе тестирования «сырые» баллы были переведены в стэны (рис. 3).

В исследуемых группах до лечения почти у каждого второго ребенка наблюдалась явно повышенная тревожность, а у каждого третьего — очень высокая. Таким образом, явно повышенная и очень высокая тревожность суммарно преобладала над несколько повышенной, нормальной и низкой тревожностью как у детей из ОГ (79,7% vs 20,3%,  $p < 0,001$ ), так и в ГС (74,5% vs 25,5%,  $p < 0,001$ ).

Если у пациентов с НМ неорганического генеза из ОГ ( $n = 90$ ) и ГС ( $n = 58$ ) явно повышенная тревожность встречалась чаще очень высокой (55 (61,1%) vs 17 (18,9%),  $p < 0,001$  и 36 (62,1%) vs 11 (19%),  $p < 0,001$ ), то у детей с СНФТО из ОГ ( $n = 63$ ) и ГС ( $n = 44$ ), наоборот, очень высокая тревожность выявлялась более часто, чем явно повышенная (34 (54%) vs 16 (25,4%),  $p < 0,002$  и 24 (54,5%) vs 10 (22,7%),  $p = 0,003$ ). Таким образом, преобладание очень высокой тревожности при СНФТО свидетельствовало о более выраженной невротизации детей с комбинацией расстройств мочеиспускания и дефекации неорганического генеза, чем у пациентов с НМ неорганического генеза, у которых превалировала явно повышенная тревожность.

В исследуемых группах был определен исходный уровень притязаний (УП) (рис. 4).

Рис. 2. Проекция эмоций у детей основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) на область таза и бедер до лечения. Во всех случаях для различий между ОГ и ГС  $p > 0,1$

Fig. 2. Emotion projections in study and comparison groups in the area of pelvis and hips prior to therapy. In all cases, differences between study and comparison groups are  $p > 0.1$

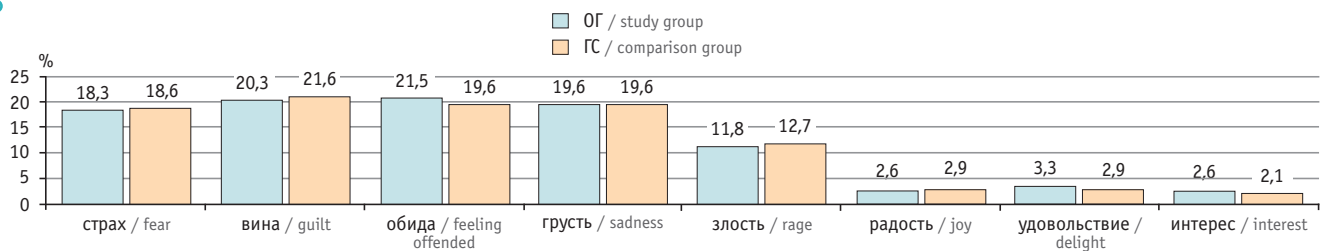


Рис. 3. Уровень тревожности у детей основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) до лечения

Fig. 3. Anxiety levels in study and comparison groups prior to therapy

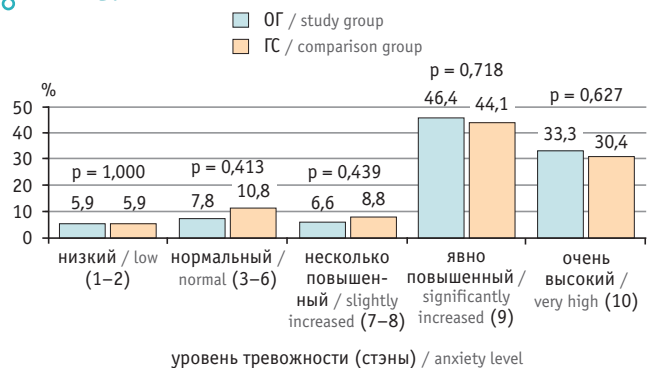
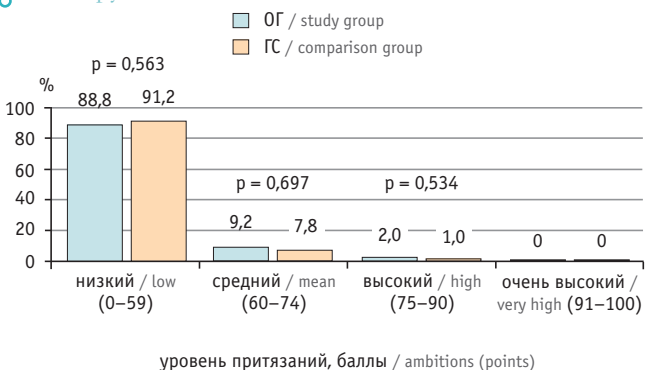


Рис. 4. Уровень притязаний у детей основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) до лечения



До лечения у детей из ОГ и ГС преобладал низкий УП (136 и 93 ребенка) и лишь у каждого десятого пациента диагностировался средний УП (14 и 8 человек), при этом высокий УП выявлялся крайне редко (3 и 1 ребенок), а очень высокий УП не встречался.

УП у пациентов ОГ и ГС до лечения статистически значимо не различались ( $42,7 \pm 13,3$  vs  $42,1 \pm 11,9$  балла,  $p = 0,713$ ), имели низкие значения (менее 60 баллов) и свидетельствовали о крайне неблагоприятном развитии личности обследованных детей.

УП у пациентов из ОГ и ГС с СНФТО был значимо ниже, чем у детей с НМ неорганического генеза:  $32,6 \pm 8,7$  и  $32,9 \pm 8,2$  балла vs  $49,9 \pm 11,2$  и  $48,9 \pm 9,7$  балла соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$ ).

Полученные данные коррелировали с преобладанием тревожности у детей ОГ ( $r = -0,74$ ) и ГС ( $r = -0,78$ ). Таким образом, до лечения у детей с СНФТО наблюдались более выраженные психоэмоциональные нарушения по сравнению с таковыми у пациентов, страдавших НМ неорганического генеза.

У обследованных детей нами также определен исходный уровень самооценки (УС) (рис. 5).

До лечения у детей обеих групп чаще был низкий УС (135 и 92 человека соответственно), почти у каждого десятого пациента наблюдался средний УС (12 и 7 детей), на высокий УС приходились единичные случаи (6 и 3 ребенка), а очень высокий УС не выявлялся.

УС у детей ОГ и ГС до лечения статистически значимо не различались ( $31,7 \pm 12$  vs  $31,9 \pm 11$  баллов,  $p = 0,893$ ), имели низкие значения (44 балла и менее) и свидетельствовали о недооценке пациентами себя и своих возможностей, а также о крайне неблагоприятном развитии их личности.

При этом УС у детей с НМ неорганического генеза из ОГ и ГС не отличался от УС пациентов с СНФТО из обеих групп:  $31,2 \pm 11,8$  и  $30,8 \pm 9,2$  балла vs  $32,6 \pm 12,2$  и  $33,3 \pm 13$  баллов.

Таким образом, до лечения у детей из ОГ и ГС преобладали негативные эмоции (91,5% и 92,2%), низкий УП (88,8 и 91,2%) и низкий УС (88,2% и 90,2%), что в совокупности с высоким уровнем тревожности (79,7% и 74,5%) свидетельствовало о течении НМ неорганического генеза и СНФТО на крайне неблагоприятном психоэмоциональном фоне. При этом у детей с СНФТО отмечались более выраженные нарушения психоэмоционального фона.

Установлено, что эффективность ФБУ-терапии в режиме ЭМГ у детей с НМ неорганического генеза ( $n = 90$ ) и СНФТО ( $n = 63$ ) была выше таковой ММТ у пациентов с НМ неорга-

нического генеза ( $n = 58$ ) и СНФТО ( $n = 44$ ): 76 (84,4%) vs 28 (48,3%) и 47 (74,6%) vs 18 (40,9%), в обоих случаях  $p < 0,001$ .

У обследованных детей после лечения проведена оценка спектра эмоций, уровня тревожности, УП и УС. Выявлено, что после ФБУ-терапии в режиме ЭМГ положительные эмоции (радость, удовольствие, интерес), проецируемые детьми ОГ на тазобедренную область, стали преобладать над отрицательными (страхом, виной, обидой, грустью и злостью) (рис. 6).

В ОГ после лечения радость на тазобедренную область стал проецировать каждый третий ребенок ( $n = 47$ ; 30,7%), удовольствие — каждый пятый ( $n = 31$ ; 20,3%;  $p = 0,038$ ), а интерес — каждый шестой ( $n = 25$ ; 16,3%;  $p = 0,003$ ). При этом доля отрицательных эмоций у пациентов ОГ сократилась почти на две трети по сравнению с исходными значениями (с 91,5% до 32,7%). Однако у детей ГС выраженной инверсии эмоционального фона не произошло, и отрицательные эмоции продолжили превалировать над положительными. Таким образом, лишь у детей ОГ, получивших ФБУ-терапию в режиме ЭМГ, преобладающий эмоциональный фон стал положительным.

Установлено, что у пациентов ОГ, получивших ФБУ-терапию в режиме ЭМГ, произошла инверсия тревожности с явно повышенного и очень высокого уровня (79,7%) до нормального и несколько повышенного (71,1%) (рис. 7).

Рис. 6. Эмоции у детей основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) до и после лечения. Во всех случаях для различий между частотой отрицательных и положительных эмоций  $p < 0,001$   
Fig. 6. Emotions in study and comparison groups prior to and after therapy. In all cases, differences between negative and positive emotions rate are  $p < 0.001$

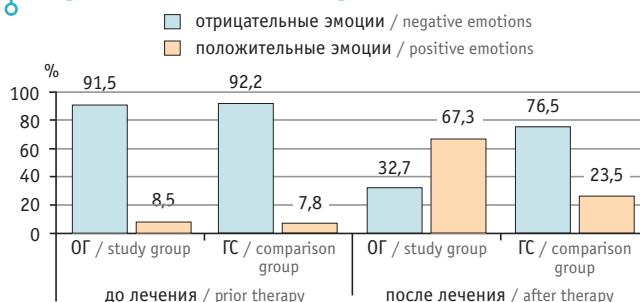


Рис. 7. Уровень тревожности у детей основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) после лечения  
Fig. 7. Anxiety levels in study and comparison groups after therapy

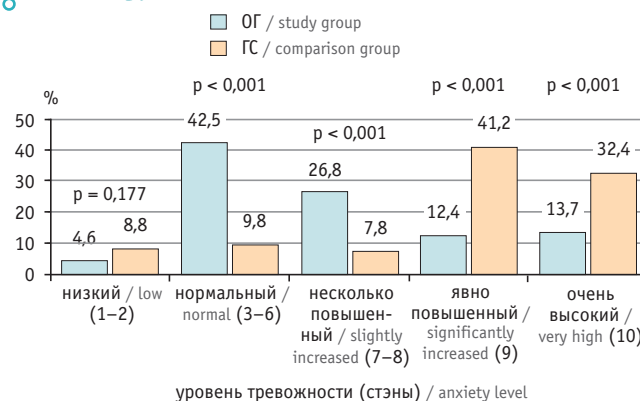
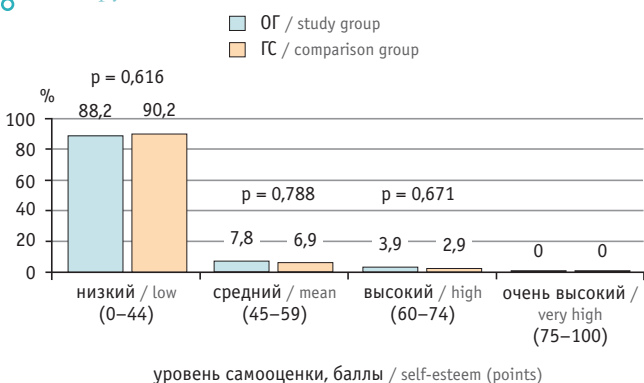


Рис. 5. Уровень самооценки у детей основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) до лечения  
Fig. 5. Self-esteem in study and comparison groups prior to therapy



Динамика уровней притязаний и самооценки у детей, баллы  
Dynamics of ambitions and self-esteem of children

Параметры / Parameter	До лечения / Prior therapy		После лечения / After therapy	
	основная группа / study group (n = 153)	группа сравнения / comparison group (n = 102)	основная группа / study group (n = 153)	группа сравнения / comparison group (n = 102)
Уровень притязаний / Ambitions	42,7 ± 13,3	42,1 ± 11,9	61,5 ± 14,4*, **	44,1 ± 12,6
Уровень самооценки / Self-esteem	31,7 ± 12	31,9 ± 11	49,7 ± 9,9*, **	33,1 ± 10,8

\* Отличия от группы сравнения статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

\*\* Отличия от показателей до лечения статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

\* Statistically significant differences vs. comparison group ( $p < 0.001$ ).

\*\* Differences vs. pre-therapy values are statistically significant ( $p < 0.001$ ).

В ГС после ММТ явно повышенная и очень высокая тревожность суммарно продолжила преобладать над нормальной и несколько повышенной — 75 (73,6%) vs 18 (17,6%) ( $p < 0,001$ ). Следовательно, лишь ФБУ-терапия в режиме ЭМГ уменьшила частоту высокой и повышенной тревожности у детей с НМ неорганического генеза и СНФТО.

Установлено, что применение ФБУ-терапии в режиме ЭМГ у детей из ОГ с НМ неорганического генеза и СНФТО обеспечивает смену эмоционального фона с негативного на позитивный, позволяет уменьшить тревожность, повысить УП и УС (табл.).

Подобная положительная динамика в ГС отсутствовала: у 78 (76,5%) детей сохранились негативные эмоции, у 75 (73,6%) продолжила превалировать явно повышенная и

очень высокая тревожность, а у 87 (85,3%) и 90 (88,2%) пациентов сохранились низкие значения УП и УС соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение функционального биологического управления в режиме электромиографии у детей с нарушениями мочеиспускания неорганического генеза и сочетанными нарушениями функции тазовых органов позволяет не только эффективно купировать клинические симптомы этих заболеваний, но и изменить эмоциональный фон с негативного на позитивный, уменьшить тревожность, повысить уровни притязаний и самооценки, что в итоге приводит к улучшению качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гельд В.Г., Кузовлева Г.И. Нарушение мочеиспускания у детей: взгляд уролога. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014; 93(2): 104–7. [Geldt V.G., Kuzovleva G.I. Urination impairment in children: an opinion by urologist. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2014; 93(2): 104–7. (in Russian)]
2. Морозов С.Л., Длин В.В., Слонимская М.М. Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей. Российский вестник 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 Pediatrics*. 2015; 60(5): 92–5. (in Russian)]
3. Юшко Е.И., Красницкий М.Н., Стротский А.В. и др. Дифференциальная диагностика недержания мочи у детей. Здоровоохранение. Белорусский государственный медицинский университет. 2008; 3: 50–3. [Yushko E.I., Krasnitskiy M.N., Strotskiy A.V. et al. Differential diagnosis of urinary incontinence in children. *Healthcare. Belarusian State Medical University*. 2008; 3: 50–3. (in Russian)]
4. Veloso L.A., de Mello M.J., Ribeiro Neto J.P. et al. Quality of life, cognitive level and school performance in children with functional lower urinary tract dysfunction. *J. Bras. Nefrol.* 2016; 38(2): 234–44. DOI: 10.5935/0101-2800.20160033
5. Austin P.F., Bauer S.B., Bower W. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *NeuroUrol. Urodyn.* 2016; 35(4): 471–81. DOI: 10.1002/nau.22751
6. Linde J.M., Nijman R.J.M., Trzpis M. et al. Prevalence of urinary incontinence and other lower urinary tract symptoms in children in the Netherlands. *J. Pediatr. Urol.* 2019; 15(2): 164.e1–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.10.027
7. Gontard A.V., Kuwertz-Bröking E. The diagnosis and treatment of enuresis and functional daytime urinary incontinence. *Dtsch Arztebl. Int.* 2019; 116(16): 279–85. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0279
8. Nieuwhof-Leppink A.J., Schroeder R.P.J., van de Putte E.M. et al. Daytime urinary incontinence in children and adolescents. *Lancet Child. Adolesc. Health.* 2019; 3(7): 492–501. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30113-0
9. 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(1–2S): 64–72. DOI: 10.5489/cuaj.4411
10. Van Herzele C., de Bruyne P., de Bruyne E. et al. Challenging factors for enuresis treatment: psychological problems and non-adherence. *J. Pediatr. Urol.* 2015; 11(6): 308–13. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.035
11. Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Харченко С.А. и др. Психофизиологические основы применения лечебного метода биологической обратной связи. Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11. Естественные науки. 2015; 3(13): 87–96. [Grekhov R.A., Suleymanova G.P., Kharchenko S.A. et al. Psychophysiological basics of applying the medical method of biofeedback. *Science Journal of Volgograd State University. Series 11. Natural Sciences*. 2015; 3(13): 87–96. (in Russian)]
12. Ивановский Ю.В., Смирнов М.А. Морфофункциональные обоснования применения метода биологической обратной связи в урологии и проктологии. Биологическая обратная связь (обзор статей научного популярного журнала 1999–2012). 2012; 1: 99–106. [Ivanovskiy Yu.V., Smirnov M.A. Morphological and functional justification of the use of the biofeedback method in urology and proctology. *Biologicheskaya obratnaya svyaz' (Review of articles from a popular science journal published in 1999–2012)*. 2012; 1: 99–106. (in Russian)]
13. Ebilogiu T., Kaya E., Körpü B. et al. Biofeedback as a first-line treatment for overactive bladder syndrome refractory to standard urotherapy in children. *J. Pediatr. Urol.* 2016; 12(5): 2901–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.02.018
14. Миронов А.А., Моисеев А.Б., Кольбе О.Б. и др. Расстройства мочеиспускания неорганического генеза у детей: повышение эффективности лечения с применением метода функционального биологического управления. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(5): 44–55. [Mironov A.A., Moiseev A.B., Kolbe O.B. et al. Urination disorders of inorganic genesis in children: increasing the treatment effectiveness using the functional biological management method. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2017; 96(5): 44–55. (in Russian)]
15. Зоркин С.Н., Маслова О.И., Артюхина С.В. и др. Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Лечащий врач. 2011; 1: 61–3. [Zorkin S.N., Maslova O.I., Artyukhina S.V. et al. Impact from derivative neurally-mediated amino acid on urodynamic characteristics of children with neurogenic urinary bladder dysfunction. *Lechaschi Vrach.* 2011; 1: 61–3. (in Russian)]

Поступила / Received: 24.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 19.02.2021



# Поражение пищеварительного тракта как проявление COVID-19 у ребенка 4 лет

И.М. Османов<sup>1,2</sup>, О.Н. Солодовникова<sup>1,2</sup>, С.Н. Борзакова<sup>1,2</sup>, Т.В. Сбродова<sup>1</sup>, П.Н. Ильясова<sup>3</sup>, С.Н. Новоселова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> Детская поликлиника № 1 ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2»; Россия, г. Красногорск

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представление клинического случая течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у ребенка 4 лет с изолированным поражением пищеварительного тракта.

**Основные положения.** Коронавирусная инфекция COVID-19 оказывает мультисистемное действие, вызывая поражения различных органов. У детей она протекает в основном в легкой и бессимптомной форме. Клиническими проявлениями COVID-19 у детей могут быть поражения не только дыхательных путей, но и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующие проведения дифференциальной диагностики с кишечными инфекциями как вирусной, так и бактериальной этиологии. Своевременная постановка диагноза COVID-19 необходима для осуществления противоэпидемических мероприятий, что позволит остановить дальнейшее распространение инфекционного процесса. Клинический пример иллюстрирует трудности, с которыми сталкиваются врачи при постановке диагноза COVID-19 у пациентов с изолированным поражением ЖКТ при отсутствии катаральных явлений. Течение заболевания у данного пациента имело ряд черт, указывающих на бактериальную кишечную инфекцию: наличие болей в животе, диарея, повышение уровня С-реактивного белка, выявление колитического синдрома в копрограмме, что требовало проведения дифференциальной диагностики с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии. Отрицательный результат бактериологического посева кала, обнаружение РНК SARS-CoV2 в слизи рото-, носоглотки, быстрая нормализация стула и купирование диспепсических явлений позволили трактовать этиологию диареи как проявление COVID-19. Проведение метаболической и пробиотической терапии в течение месяца способствовало нормализации стула, купированию абдоминального болевого синдрома, улучшению переносимости физических нагрузок.

**Заключение.** Проблема поражения ЖКТ у детей при COVID-19 является актуальной и неизученной, находится на стадии накопления научно-практической информации. В дифференциально-диагностический поиск при клинических проявлениях острой кишечной инфекции в настоящее время необходимо включать COVID-19.

**Ключевые слова:** дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пищеварительный тракт.

**Вклад авторов:** Солодовникова О.Н. — формулировка идеи, цели, задач статьи, анализ данных литературы, написание и оформление статьи; Борзакова С.Н. — написание и редактирование статьи; Османов И.М., Новоселова С.Н. — редактирование статьи, утверждение рукописи в печать; П.Н. Ильясова — обсуждение и редактирование статьи, Сбродова Т.В. — сбор и обработка данных, анализ источников литературы.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Османов И.М., Солодовникова О.Н., Борзакова С.Н., Сбродова Т.В., Ильясова П.Н., Новоселова С.Н. Поражение пищеварительного тракта как проявление COVID-19 у ребенка 4 лет. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 56–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-56-59



# Bowel Damage as a COVID-19 Manifestation in a 4-Year-Old Child

I.M. Osmanov<sup>1,2</sup>, O.N. Solodovnikova<sup>1,2</sup>, S.N. Borzakova<sup>1,2</sup>, T.V. Sbrodova<sup>1</sup>, P.N. Iliasova<sup>3</sup>, S.N. Novoselova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> Z.A. Bashlyaeva Municipal Clinical Children's Hospital at Moscow Healthcare Department; 28 Geroev Panfilovtsev Str., Moscow, Russian Federation 125373

<sup>3</sup> Children's Hospital No. 1 "Krasnogorsk City Hospital No. 2"; 15A Lenin Str., Moscow region, Krasnogorsk, Russian Federation 143000

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To represent a case of the novel coronavirus infection COVID-19 in a 4-year-old child with isolated bowel damage.

**Key Points.** COVID-19 impacts several systems and organs. Usually, children have mild or asymptomatic disease. Clinical manifestations of COVID-19 in children can be damage not only of respiratory tract, but also of GIT, requiring differential diagnosis of enteric infections (both

Османов Исмаил Магомедович — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>. E-mail: [osmanovim@zdrav.mos.ru](mailto:osmanovim@zdrav.mos.ru)

Солодовникова Ольга Николаевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9220-4876. <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>. E-mail: [docsolodovnikova@yandex.ru](mailto:docsolodovnikova@yandex.ru)

Борзакова Светлана Николаевна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>. E-mail: [abbsnb@mail.ru](mailto:abbsnb@mail.ru)

(Окончание на с. 57.)



viral and bacterial). Prompt diagnosis of COVID-19 is essential for antiepidemic measures and suppression an infectious process. The case shows challenges faced by clinicians when diagnosing COVID-19 in patients with isolated GIT damages without catarrhal signs. Course of the disease in this patient was characterised by a number of features indicative of a bacterial enteric infection: abdominal pain, diarrhoea, increased CRP, colitis syndrome in stool test, warranting differential diagnosis of acute enteric bacterial infections. Negative bacterial culture, detection of SARS-CoV2 RNA in oropharynx and nasopharynx mucous, fast stool normalisation and dyspeptic events arrest allowed diagnosing that the diarrhoea was associated with COVID-19. One month of metabolic and probiotic therapy normalised stool, arrested abdominal pain, and improved exercise tolerance.

**Conclusion.** GIT damage in paediatric COVID-19 patients is essential and unexplored. COVID-19 should be added to differential diagnosis in case of clinical manifestations of an acute enteric infection.

**Keywords:** children, novel coronavirus infection, COVID-19, GIT.

**Contributions:** Solodovnikova, O.N. — idea, objective, problem of the article; literature review; article preparation; Borzakova, S.N. — article preparation and editing; Osmanov, I.M. and Novoselova, S.N. — article editing, approval of the manuscript for publication; Iliasova, P.N. — article discussion and editing; Sbrodova, T.V. — data collection and processing, literature review.

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

**For citation:** Osmanov I.M., Solodovnikova O.N., Borzakova S.N., Sbrodova T.V., Iliasova P.N., Novoselova S.N. Bowel Damage as a COVID-19 Manifestation in a 4-Year-Old Child. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 56–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-56-59

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространение инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), превратилось в катастрофическую пандемию во всем мире, что оказалось серьезной проблемой для современного здравоохранения.

COVID-19 оказывает мультисистемное действие, вызывая поражения различных органов, в том числе тяжелый респираторный дистресс-синдром и проявления полиорганной недостаточности, которые могут приводить к летальным последствиям [1]. ЖКТ может быть вовлечен в данный патологический процесс как на фоне генерализации инфекции (вирусемии), так и при развитии цитокинового «шторма», представляя собой «шоковый орган». В литературе описываются в основном варианты поражения ЖКТ у взрослых пациентов с COVID-19 [2].

Патогенез поражения ЖКТ при новой коронавирусной инфекции остается неизученным. Можно предположить, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который является проводником вируса SARS-CoV-2 в клетку, экспрессируется не только в альвеолах, но и в эпителиальных клетках пищевода и кишечника [3].

Как показывают исследования *in vitro*, изменения в ACE2-связывающем рецепторе для спайкового белка SARS-CoV-2 ассоциированы с колитом. По-видимому, вирусы, вызывая повреждения эпителиальных ферментов, провоцируют воспаление кишечника и диарею [4, 5]. В частности, SARS-CoV-2 повреждает эпителиальные клетки тонкой кишки, экспрессирующие ACE2, особенно в проксимальном и дистальном ее отделе, где ACE2 высоко экспрессируется; поэтому проявления энтерита при COVID-19 более вероятны, чем колита [6].

Несколько исследований с использованием биоптатов тонкой кишки человека показали, что SARS-CoV-2 способен реплицироваться в энтероцитах [2, 7]. Таким образом, легкие не являются единственным органом, на который нацелен SARS-CoV-2, и COVID-19 может протекать как кишечная инфекция. ACE2 — важный регулятор гомеостаза кишечника, и повреждение этого фермента усиливает восприимчивость кишечника к воспалению [4].

Чрезмерно активированная иммунная система на фоне цитокиновой «бури» также может вызывать воспаление кишечника, проявляющееся диареей [8].

По данным литературы, частота диареи у пациентов с COVID-19 колеблется от 2% до 49,5%. Так, в одноцентровом исследовании в провинции Ухань у госпитализированных пациентов с COVID-19, имевших признаки поражения ЖКТ, частота диареи составила 49,5% [9]. На начало марта 2020 г., по данным многоцентрового исследования клинических проявлений COVID-19 в Китае, частота диареи составляла 17,2% [10].

Как известно, кишечный синдром иногда становится самым ранним признаком COVID-19, но из-за неспецифичности симптоматики диагноз новой коронавирусной инфекции может быть пропущен [11].

Мы представляем случай COVID-19 у ребенка 4 лет с поражением ЖКТ по типу острого вирусного гастроэнтерита.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Родители мальчика С., 4 лет, обратились в амбулаторное звено детской поликлиники № 1 ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» в октябре 2020 г. с жалобами на неустойчивый стул у ребенка и периодические боли в животе. Из анамнеза стало известно, что мальчик заболел остро 24.07.2020 г., когда появились боли в животе, тошнота, повышение температуры тела до 38°C, вялость, снижение аппетита. На следующий день (25.07.2020) отмечалась рвота до 6 раз за сутки с повышением температуры тела до 38,5°C. На третий день болезни (26.07.2020) — рвота до 3 раз, однократный жидкий стул без патологических примесей, сохранялась лихорадка до 38,5°C, появилась выраженная общая слабость, ребенок стал отказываться от еды.

Из-за нарастающих симптомов интоксикации родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи, и мальчик был госпитализирован в инфекционное отделение с предварительным диагнозом: *Острая кишечная инфекция, острый гастроэнтерит.*

*Сбродова Татьяна Викторовна — клинический ординатор 2-го года кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ФГАОВ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-3956-7955>. E-mail: tsbrodova1512@gmail.com*

*Ильасова Патимат Нуцалхановна — врач-педиатр, заведующая детской поликлиникой № 1 ГБУЗ МО «КГБ № 2». 143000, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Ленина, д. 15А. E-mail: ilyasova\_doc@mail.ru*

*Новоселова Светлана Николаевна — врач-невролог детской поликлиники № 1 ГБУЗ МО «КГБ № 2». 143000, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Ленина, д. 15А. E-mail: nslana@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 56.)*

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей физиологически, вторых самостоятельных родов в срок. При рождении масса — 3500 г, рост — 51 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Мальчик рос и развивался соответственно возрасту. Вакцинирован согласно национальному календарю прививок. За последние 7 дней до начала заболевания погрешности в диете отсутствовали. В контакте с инфекционными больными, со слов мамы, не был.

При поступлении состояние средней тяжести за счет симптомов интоксикации. Ребенок был в сознании, обращали на себя внимание вялость, отказ от еды. Температура тела — 37,7°C. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, в ротоглотке отмечалась умеренная гиперемия небных дужек, наложения на миндалинах отсутствовали. Периферические лимфатические узлы пальпировались по основным группам до 0,5 см, при пальпации безболезненны. ЧДД — 24 в минуту, при аускультации выслушивалось пуэрильное дыхание, хрипов не было. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 108 в минуту.

Живот при пальпации мягкий, доступный глубокой пальпации, болезненный в параумбиликальной области, определялось урчание по ходу толстой кишки. Печень мягко-эластичной консистенции, выступала из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпировалась. Симптомы мышечной ригидности отрицательные. Мочеиспускание было в норме, стул за сутки — до 6 раз, жидкий, без патологических примесей.

В отделении было проведено обследование: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, копрограмма, бактериологический посев кала, исследование кала на вирусные антигены и мазки из рото- и носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2. Результаты обследования представлены в *таблицах 1–3*.

По данным гемограммы, при поступлении наблюдались лейкоцитоз, нейтрофилез за счет сегментоядерных нейтрофилов, умеренный тромбоцитоз. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание увеличение уровня воспалительного маркера СРБ до 12 мг/л и явления гипогликемии. Как видно из *таблицы 3*, в копрограмме отмечались умеренные воспалительные изменения. В общем анализе мочи от 26.07.2020 г. патологические изменения не выявлены. В мазке из носо- и ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV2 методом ПЦР 26.07.2020 г. обнаружена РНК SARS-CoV2.

При исследовании кала методом ИФА антигены рота-, норо- и аденовирусов не обнаружены. При исследовании бактериологического посева кала патогенная флора не найдена.

С учетом данных анамнеза, клинических проявлений и результатов лабораторного исследования поставлен клинический диагноз: *Новая коронавирусная инфекция, острый гастроэнтерит, среднетяжелое течение* (в мазке из носоглотки методом ПЦР 26.07.2020 г. обнаружена РНК SARS-CoV2). В отделении ребенок получал лечение: оральную регидратационную терапию, энтеросорбенты, пробиотики. В динамике при проведении общего анализа крови наблюдалось уменьшение числа лейкоцитов до  $5,15 \times 10^9$ /л.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось. К началу вторых суток стационарного лечения мальчик стал более активен, отмечалась положительная динамика в виде улучшения аппетита, купирования абдоминального болевого синдрома, рвоты, уменьшения кратности диареи до 1–2 раз в сутки, нормализации температуры тела. К концу 4-х суток стул стал оформленным. На 7-е сутки в мазке из носо- и ротоглотки РНК SARS-CoV2 отсутствовала.

Ребенок был выписан на амбулаторный этап наблюдения.

Таблица 1 / Table 1

Показатели гемограммы мальчика С. от 26.07.2020 г.  
Blood count of S. dd 26/07/2020

Показатели / Parameter	Значения / Value	Норма / Normal
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л / WBC, $\times 10^9$ /L	16,1	4–9
Нейтрофилы сегментоядерные / Segmented neutrophils, %	85,6	47–72
Лимфоциты / Lymphocytes, %	4,6	19–37
Моноциты / Monocytes, %	7,7	3–11
Эозинофилы / Eosinophils, %	0,5	0–5
Базофилы / Basophils, %	1,4	0–1
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л / RBC, $\times 10^{12}$ /L	4,99	3,8–5,3
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	123	110–170
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л / Platelets, $\times 10^9$ /L	437	120–380
Гематокрит / Hematocrit, %	39,7	36–56
Средний объем эритроцитов / MCV, fl	79,6	80–100
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг / MCH, pg	24,6	28–36
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л / MCHC, g/L	310	310–370
Ширина распределения эритроцитов / RDW, %	12,3	10,0–16,5
Тромбокрит / PCT, %	0,21	0,1–1,0
Средний объем тромбоцита / MPV, fl	4,9	5–10
Ширина распределения тромбоцитов / TDW, fl	16,7	12–18

Таблица 2 / Table 2

Результаты биохимического анализа крови мальчика С. от 26.07.2020 г.  
Biochemical analysis of S. dd 26/07/2020

Показатели / Parameter	Значения / Value	Норма / Normal
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / ALT, U/L	24,6	0–42
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л / AST, U/L	40	0–40
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, $\mu$ mol/L	4,3	3,4–20,5
Мочевина, мкмоль/л / Urea, $\mu$ mol/L	8,08	1,8–6,4
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu$ mol/L	56,3	53–106
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	78,2	66–87
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, $\mu$ mol/L	3,01	3,9–6,0
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	12	0–10

В динамике в течение 3 месяцев у мальчика периодически отмечались разжиженный стул до 3 раз в день без патологических примесей и боли в животе, купировавшиеся после дефекации, повышенная утомляемость. В условиях

Таблица 3 / Table 3

Результат копрограммы мальчика С.  
от 26.07.2020 г.

Stool test of S. dd 26/07/2020

Показатели / Parameter	Значения / Value
Консистенция / Consistence	Жидкая / Loose
Форма / Form	Неоформленная / Unformed
Цвет / Colour	Светло-коричневый / Light-brown
Реакция на скрытую кровь / Occult blood test	Положительная / Positive
Мышечные волокна без исчерченности / Non-striated muscle fibre	++
Растительная клетчатка / Vegetable fibre	Перевариваемая + / Digestible + Неперевариваемая + / Non-digestible +
Лейкоциты / WBC	10–12
Гельминты (яйца и личинки) / Tapeworms (eggs and larva)	Не обнаружены / Neg.
Дрожжевые грибы / Yeast fungi	+++

детской поликлиники ребенка снова обследовали с учетом перенесенной новой коронавирусной инфекции. В общем анализе крови зафиксирован умеренный лимфоцитоз (до 70%), остальные показатели не изменены. В биохимическом анализе крови и коагулограмме патологических изменений не было.

При УЗИ органов брюшной полости размеры печени не увеличены, экзогенность обычная, контуры четкие и ровные. Структура однородная. Желчный пузырь без патологии. Селезенка не увеличена. Контуры четкие. Паренхима однородная. При УЗИ сердца, сосудов шеи и головы патология не выявлена. На основе данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования поставлен диагноз: *Постковидный синдром. Функциональные нарушения кишечника.*

В периоде реконвалесценции с учетом жалоб и отсутствия органной патологии мальчику назначили метаболическую терапию препаратом L-карнитина в дозе 50 мг/кг в сутки в утренние часы в течение 2 месяцев, пробиотическую тера-

пию, диетическую коррекцию (безмолочную диету с ограничением растительной клетчатки).

В динамике ребенок осмотрен через месяц. Жалобы отсутствовали. Патологическая симптоматика пищеварительного тракта купирована.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный пример иллюстрирует трудности, с которыми сталкиваются врачи при постановке диагноза COVID-19 у пациентов с признаками поражения ЖКТ. Течение заболевания у данного пациента имело ряд черт, указывающих на бактериальную кишечную инфекцию: наличие болей в животе, диарея, повышение уровня СРБ, выявление колитического синдрома в копрограмме, что требовало проведения дифференциальной диагностики с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии.

Отрицательный результат бактериологического посева кала, обнаружение РНК SARS-CoV2 в слизи рото-, носоглотки, быстрая нормализация стула и купирование диспепсических явлений позволили трактовать этиологию диареи как проявление COVID-19. В периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, протекавшей по типу острого гастроэнтерита, у ребенка отмечались функциональные нарушения кишечника, повышенная утомляемость, что можно отнести к признакам постковидного синдрома. Проведение метаболической и пробиотической терапии в течение месяца способствовало нормализации стула, купированию абдоминального болевого синдрома, улучшению переносимости физических нагрузок.

Проблема поражения ЖКТ у детей при COVID-19 является актуальной и неизученной, находится на стадии накопления научно-практической информации.

Остаются открытыми следующие вопросы.

1. Какова длительность вирусывыделения SARS-CoV2 с калом?
2. Существует ли фекально-оральный механизм инфицирования SARS-CoV2?
3. Важна ли оценка наличия SARS-CoV2 в сточных водах для продолжения циркуляции в природе и поддержания инфекционности вируса?
4. Необходимы ли разработка и внедрение тест-систем для ПЦР-диагностики SARS-CoV2 в кале?
5. Каковы последствия поражения ЖКТ, ассоциированных с SARS-CoV2?

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. Outbreak of severe Kawasaki-like disease in the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239): 1771–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
2. Zhou J., Li C., Liu X. et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat. Medical*. 2020; 26(7): 1077–83. DOI: 10.1038/s41591-020-0912-6
3. Wang Q.X., Zeng X.H., Zheng S.L. The nucleic acid test of induced sputum should be used for estimation of patients cure with 2019-n. *Cov. Eur. Rev. Med. Pharmaco. Sci*. 2020; 24(7): 3437. DOI: 10.26355/eurev\_202004\_20795
4. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012; 487(7408): 477–81. DOI: 10.1038/nature11228
5. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res*. 2020; 7(1): 11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0
6. Chu H., Chan J.F.-W., Yuen T.T.-T. et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2

- and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020; 1(1): e14–23. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30004-5
7. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369(6499): 50–4. DOI: 10.1126/science.abc1669
  8. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
  9. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015; 1282:1–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1
  10. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol*. 2020; 92(6): 577–83. DOI: 10.1002/jmv.25757
  11. Wang F., Zheng S., Zheng C. et al. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea. *Life Sci*. 2020; 260: 118312. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118312

Поступила / Received: 17.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 03.03.2021



# Опыт применения пероральной эндоскопической миотомии при ахалазии кардии у ребенка

А.Ю. Харитонов<sup>1</sup>, К.В. Шишин<sup>2</sup>, О.В. Карасева<sup>1,3</sup>, А.А. Шавров<sup>4,5</sup>, А.О. Меркулова<sup>1</sup>, В.А. Капустин<sup>1</sup>,  
И.А. Мельников<sup>1</sup>, Д.И. Леонов<sup>1</sup>, В.А. Митиш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>5</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представить первый опыт успешного применения пероральной эндоскопической миотомии (Peroral Endoscopic Myotomy, РОЕМ) при ахалазии кардии у ребенка 6 лет в Научно-исследовательском институте неотложной детской хирургии и травматологии.

**Основные положения.** В последние годы РОЕМ в силу своей эффективности и малоинвазивности завоевывает все больше сторонников при лечении ахалазии кардии у взрослых пациентов. Однако в педиатрической практике отношение к методике остается крайне осторожным.

РОЕМ была выполнена девочке 6 лет по поводу ахалазии кардии 3-й степени. Интраоперационных осложнений не было. Послеоперационный период протекал гладко: кормление протертой пищей начато на следующие сутки после операции, девочка была выписана домой на 3-и сутки. При катamnестическом обследовании (3, 12, 24 мес) жалоб нет, симптомы дисфагии полностью регрессировали, прибавка массы тела составила 4 кг через 3 мес, по данным эндоскопического исследования, пищевод свободно проходим, без воспалительных изменений.

**Заключение.** РОЕМ является многообещающим методом лечения ахалазии кардии у детей, что не исключает необходимости проведения рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности методики по сравнению с таковой лапароскопических операций и баллонной дилатации.

**Ключевые слова:** эндоскопия, дети, ахалазия кардии, пероральная эндоскопическая миотомия.

**Вклад авторов:** Харитонов А.Ю. — разработка концепции, сбор материала, написание текста статьи; Шишин К.В. — разработка концепции статьи, сбор материала; Митиш В.А. — координация работы; Капустин В.А. — сбор материала; Мельников И.А. — сбор материала, иллюстрации; Меркулова А.О. — написание текста статьи, иллюстрации; Карасева О.В. — редактирование, ответственность за целостность всех составляющих работы; Шавров А.А. — редактирование статьи, утверждение рукописи в печать.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Харитонов А.Ю., Шишин К.В., Карасева О.В., Шавров А.А., Меркулова А.О., Капустин В.А., Мельников И.А., Леонов Д.И., Митиш В.А. Опыт применения пероральной эндоскопической миотомии при ахалазии кардии у ребенка. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 60–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-60-65



## A Case of Peroral Endoscopic Myotomy for Paediatric Oesophageal Achalasia

A.Yu. Kharitonova<sup>1</sup>, K.V. Shishin<sup>2</sup>, O.V. Karaseva<sup>1,3</sup>, A.A. Shavrov<sup>4,5</sup>, A.O. Merkulova<sup>1</sup>, V.A. Kapustin<sup>1</sup>, I.A. Melnikov<sup>1</sup>,  
D.I. Leonov<sup>1</sup>, V.A. Mitish<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific and Research Institute of Emergency Paediatric Surgery and Traumatology of Moscow Department of Public Health; 22 Bolshaya Polyanka, Moscow, Russian Federation 119180

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health; 12 Enthusiasts shosse, Moscow, Russian Federation 111123

<sup>3</sup> National Medical Research Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia; 2/1, Lomonosovskiy Prosp., Moscow, Russian Federation 119991

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>5</sup> Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 1/9 4-y Dobrynenskiy per., Moscow, Russian Federation 119049

Харитонов Анастасия Юрьевна (**автор для переписки**) — к. м. н., врач-эндоскопист, заведующая кабинетом эндоскопии ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ. 119180, Россия, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. <https://orcid.org/0000-0001-6218-3605>. E-mail: anastasia08@mail.ru (Окончание на с. 61.)



## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To present a case of successful use of Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) in oesophageal achalasia in a 6-year-old child at the Scientific and Research Institute of Emergency Paediatric Surgery and Traumatology.

**Key Points.** Being highly efficient and minimally invasive, POEM has been gaining in popularity in management of oesophageal achalasia in adult patients. However, in paediatrics, clinicians remain wary of the method.

POEM was used to treat grade 3 oesophageal achalasia in a 6-year-old girl. No intraoperative complications were recorded. The postoperative period was uncomplicated: feeding with strained food started the next day after surgery; the child was discharged from the hospital on day 3. During follow-up visits (3, 12, 24 months) the child did not have any complaints; symptoms of dysphagia regressed completely; 3-month weight gain was 4kg; endoscopic examination showed an unobstructed oesophagus without inflammation.

**Conclusion.** POEM is a promising method for management of oesophageal achalasia in children; still, controlled randomised studies should be conducted in order to assess the efficiency of the method in comparison with the efficiency of laparoscopy and balloon dilatation.

**Keywords:** endoscopy, children, oesophageal achalasia, peroral endoscopic myotomy.

**Contributions:** Kharitonova, A.Yu. — study concept, collection of materials, text of the article; Shishin, K.V. — study concept, collection of materials; Mitish, V.A. — activities coordination; Kapustin, V.A. — collection of materials; Melnikov, I.A. — collection of materials, illustrations; Merkulova, A.O. — text of the article, illustrations; Karaseva, O.V. — editing, cohesion of all parts of the article; Shavrov, A.A. — article editing, approval of the manuscript for publication.

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

**For citation:** Kharitonova A.Yu., Shishin K.V., Karaseva O.V., Shavrov A.A., Merkulova A.O., Kapustin V.A., Melnikov I.A., Leonov D.I., Mitish V.A. A Case of Peroral Endoscopic Myotomy for Paediatric Oesophageal Achalasia. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 60–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-60-65

## ВВЕДЕНИЕ

Ахалазия кардии — нейродегенеративное заболевание пищевода идиопатического характера. В детской популяции ахалазия кардии наблюдается редко и практически не встречается у детей младше 5 лет [1–4]. Заболеваемость варьирует от 0,1 до 0,18 на 100 000 детей, что в 10 раз меньше, чем у взрослых [5, 6]. Наиболее часто болезнь манифестирует в возрасте от 7 до 15 лет, мальчики болеют немного чаще, чем девочки.

Этиология заболевания до сих пор остается неизвестной. В настоящее время рассматривают три основные гипотезы: генетическую, аутоиммунную и инфекционную. В педиатрии наиболее достоверное подтверждение получила генетическая теория. Так, у детей частой причиной ахалазии кардии является мутация гена *AAAS12q13*, которая приводит к развитию аутосомно-рецессивного заболевания — синдрома Allgrove, или синдрома AAA, характеризующегося возникновением ахалазии, алакрии и болезни Аддисона. Ахалазия кардии встречается у детей с синдромами Дауна (около 2%), Розикки, Робена, при синдроме врожденной центральной гиповентиляции и семейной дизавтономии [4, 7].

Диагностика ахалазии кардии у детей сложна из-за неоднородности клинических проявлений и редкости этого заболевания. Клиническая картина у детей среднего и старшего возраста типична и схожа с таковой у взрослых. Ахалазия кардии проявляется прогрессирующей дисфагией с регургитацией съеденной пищи и срыгиванием, болью за грудиной и потерей веса [8]. В раннем детском возрасте основным признаком ахалазии являются усиленные глотательные движения во время еды, часто с наклоном головы в сторону. Дети младшего возраста могут отказываться от еды либо очень медленно есть и запивать пищу водой [4, 5, 9]. По сравнению с взрослыми у детей чаще присутствуют респираторные симптомы (хронический и ночной кашель, осиплость голоса), а также внепищеводные осложнения, такие как рецидивирующие легочные аспирации [4, 8, 10].

Ахалазия кардии у детей может протекать под маской гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Регургитацию у пациентов раннего возраста часто объясняют перекормом или невротическими реакциями. Таким образом, до 50% детей получают антациды или прокинетики, как правило, без положительного эффекта [3].

Задержка развития, расстройство пищевого поведения, эозинофильный эзофагит или бронхиальная астма нередко выступают на первый план при обследовании детей, что, в свою очередь, приводит к поздней постановке правильного диагноза [4, 8].

Для подтверждения ахалазии кардии используют инструментальные методы обследования: рентгенографию пищевода с контрастированием, ЭГДС, манометрию, КТ и МРТ органов средостения [1, 3].

Для подтверждения ахалазии кардии используют инструментальные методы обследования: рентгенографию пищевода с контрастированием, ЭГДС, манометрию, КТ и МРТ органов средостения [1, 3].

Шишин Кирилл Вячеславович — д. м. н., заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. <https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>. E-mail: k.shishin@mknc.ru

Карасева Ольга Витальевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ; руководитель отделения неотложной детской хирургии и травм детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0001-9418-4418>. E-mail: karaseva.o@list.ru

Шавров Андрей Александрович — д. м. н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. <https://orcid.org/0000-0003-3666-2674>. E-mail: shavrova@yandex.ru

Меркулова Анастасия Олеговна — врач-эндоскопист ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ. 119180, Россия, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. <https://orcid.org/0000-0001-8623-0947>. E-mail: anast.merkulova@gmail.com

Капустин Виталий Анатольевич — врач-эндоскопист ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ. 119180, Россия, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. E-mail: 1963kapustin.va@mail.ru

Мельников Илья Андреевич — к. м. н., заведующий отделением КТ и МРТ ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ. 119180, Россия, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>. E-mail: iliamed@inbox.ru

Леонов Денис Иванович — врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ. 119180, Россия, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. E-mail: doctordie@rambler.ru

Митиш Валерий Афанасьевич — к. м. н., директор ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ. 119180, Россия, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. E-mail: mail@doctor-roshal.ru

(Окончание. Начало см. на с. 60.)

Общепринятой в мире является Чикагская классификация ахалазии кардии в пересмотре 2011 года, согласно которой выделяют три типа в зависимости от преобладания тех или иных дисмоторных нарушений пищевода. При I типе во время 100% влажных глотков отсутствует любая перистальтика грудного отдела пищевода. При ахалазии кардии II типа отсутствует нормальная перистальтическая волна сокращения, однако наблюдается равномерное спастическое сокращение умеренной интенсивности по всей длине пищевода при более чем 20% влажных глотков. Ахалазия кардии III типа характеризуется отсутствием нормальной перистальтической волны, наличием отдельных эпизодов перистальтики в грудном отделе пищевода или преждевременными спастическими сокращениями (дистальный эзофагоспазм), зарегистрированными при более чем 20% влажных глотков [7].

В нашей стране наиболее часто используют классификацию, предложенную Б.В. Петровским, и выделяют четыре стадии заболевания [2].

В настоящий момент нет утвержденных клинических рекомендаций по лечению ахалазии кардии у детей. Применяют медикаментозную терапию, при ее неэффективности — хирургическое лечение. Операция Геллера (в последние годы в лапароскопическом варианте) является «золотым стандартом» лечения ахалазии кардии. Однако травматичность хирургического лечения, частота интраоперационных осложнений, гастроэзофагального рефлюкса и рецидивов после операции вкупе с развитием эндоскопических технологий привели к поиску новых малоинвазивных методов лечения [11, 12].

Альтернативой хирургическому лечению стала предложенная в 2008 году Н. Иноэ (Япония) методика пероральной эндоскопической миотомии (Peroral Endoscopic Myotomy, РОЕМ), получившая широкое распространение при лечении ахалазии кардии у взрослых пациентов. По эффективности РОЕМ сопоставима с лапароскопической операцией Геллера. При этом она менее инвазивна, сохраняет связочный аппарат пищевода и минимизирует риск его перфорации [6, 13, 14].

Опыт проведения таких операций в педиатрической практике все еще недостаточен. В доступной нам литературе мы нашли единичные зарубежные и отечественные публикации с малой выборкой пациентов и единственный метаанализ 2019 года с участием 146 пациентов [15].

В качестве примера успешного применения РОЕМ представляем собственный опыт лечения ахалазии кардии у девочки 6 лет.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Родители *больной А.*, 6 лет, обратились в Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии в июне 2018 года по поводу ее жалоб на дисфагию, тошноту, рвоту, снижение массы тела. Из анамнеза известно, что в течение последних 6 мес девочку беспокоили ощущение кома в горле при глотании пищи, при котором требовалось запивать пищу водой; частая рвота и регургитации, особенно в ночное время суток.

В течение года родители отметили снижение аппетита и массы тела ребенка. По месту жительства проводили медикаментозную терапию по поводу хронического гастродуоденита и астеноневротического синдрома. ЭГДС не была выполнена из-за негативной реакции ребенка. С учетом отсутствия положительного эффекта от проводимой терапии у девочки заподозрена нейрогенная анорексия.

При обращении в Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии для верификации

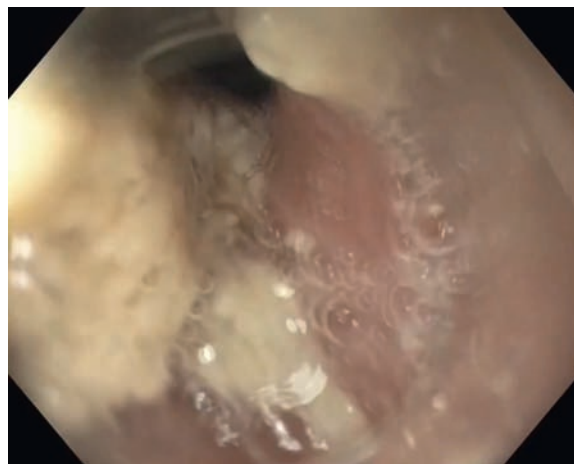
диагноза были выполнены инструментальные обследования: ЭГДС, рентгеноконтрастное исследование пищевода, МРТ органов средостения. Манометрию пищевода провести не удалось в виду возраста и психологических особенностей ребенка.

При ЭГДС выявлены жидкое содержимое в просвете пищевода, дилатация просвета пищевода на всем протяжении до 3,5–4 см с отсутствием перистальтической волны; плотное смыкание кардиального сфинктера; гиперемия и отек слизистой пищевода и антрального отдела желудка (*рис. 1*).

Эндоскоп (9,2 мм) был с трудом проведен через кардию в желудок. По данным Rg-контрастного исследования пищевода и желудка обнаружены характерные признаки ахалазии: пищевод расширен на всем протяжении (максимальный поперечный размер — 4,9 см, сагиттальный — 3,5 см); в просвете пищевода — жидкостное содержимое; замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода в желудок; типичное конусовидное сужение в области нижнего пищеводного сфинктера в виде «птичьего клюва» (*рис. 2*).

**Рис. 1.** Эндоскопическая картина ахалазии пищевода 3-й степени. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Endoscopic view of grade 3 oesophageal achalasia. All photos in the paper courtesy of the authors



**Рис. 2.** Рентгеноконтрастное исследование пищевода с ахалазией кардии 3-й степени

Fig. 2. Radiographic contrast study of oesophagus with grade 3 oesophageal achalasia



МРТ подтвердила рентгенологическую картину и позволила исключить объемные образования средостения (рис. 3). На основании полученных данных был установлен диагноз ахалазии кардии 3-й степени.

РОЕМ выполняли в условиях операционной под эндотрахеальной анестезией в положении больной на спине. Для антибактериальной профилактики оперативного вмешательства использовали защищенные пенициллины (амоксциллин клавуланат). Интраоперационно вводили ингибиторы протонной помпы в возрастной дозировке для предупреждения эрозивно-язвенных изменений со стороны слизистой верхних отделов ЖКТ.

Техника РОЕМ у детей существенно не отличается от таковой у взрослых. Использовали стандартный видеогастроскоп диаметром 9,2 мм с дополнительным каналом Water Jet и прозрачным колпачком на дистальном конце. Для подачи углекислого газа во время вмешательства применяли CO<sub>2</sub>-инсуфлятор.

Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма органов средостения с ахалазией кардии 3-й степени  
Fig. 3. MRI scan of mediastinum with grade 3 oesophageal achalasia

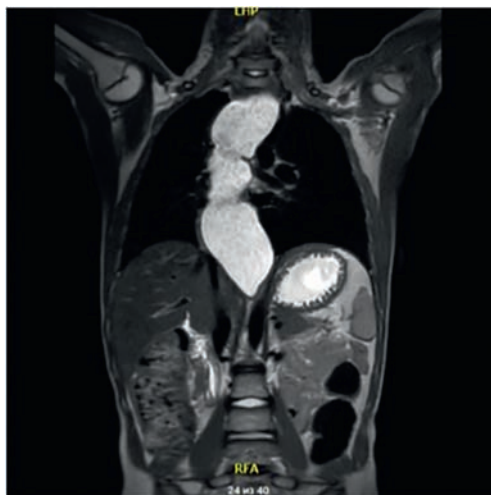
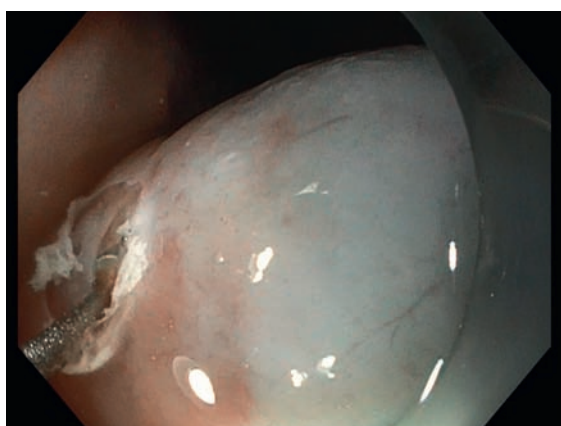


Рис. 4. Первый этап РОЕМ: формирование входа в тоннель.  
в тоннель.

Примечание: здесь и далее РОЕМ — пероральная эндоскопическая миотомия (Peroral Endoscopic Myotomy)  
Fig. 4. Step 1 of POEM: formation of tunnel opening.  
Note. Here and below: POEM — Peroral Endoscopic Myotomy



На первом этапе выполняли отмывание просвета пищевода от содержимого, обрабатывали его антисептиком и переходили к созданию тоннеля в подслизистом слое пищевода. После инъекции в подслизистый слой физиологического раствора, окрашенного индигокармином, с помощью гибридного ножа производили продольный разрез слизистой оболочки пищевода длиной 1,5–1,8 см на расстоянии 24 см от резцов (рис. 4). Для рассечения слизистой оболочки, формирования тоннеля в подслизистом слое и пересечения циркулярных мышечных волокон использовали гибридный нож Т-типа с водоструйным каналом — 2,3 мм.

Путем диссекции в режиме спрей-коагуляции создавали тоннель в подслизистом слое на протяжении 11 см с переходом на желудок (рис. 5). В ходе диссекции производили дополнительное введение в подслизистый слой физиологического раствора.

На следующем этапе выполняли миотомию циркулярных мышечных волокон (рис. 6). На 2 см дистальнее разреза слизистой пищевода поэтапно пересекали циркулярные мышечные волокна в области нижнего пищеводного сфинктера и кардиального отдела желудка в режиме спрей-коагуляции. Степень раскрытия кардии контролировали визуально.

Для обработки крупных сосудов или остановки кровотечения использовали «горячие» щипцы типа КоаГраспер

Рис. 5. Второй этап РОЕМ: формирование подслизистого тоннеля  
Fig. 5. Step 2 of POEM: submucosal tunnel formation

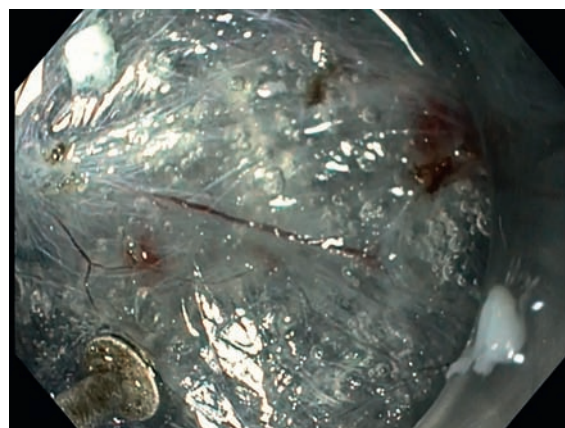
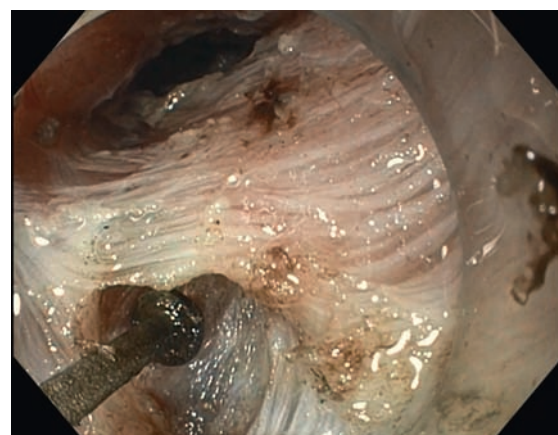


Рис. 6. Третий этап РОЕМ: пересечение циркулярных мышечных волокон пищевода  
Fig. 6. Step 3 of POEM: transection of circular muscle fibres in oesophagus





в режиме мягкой коагуляции. Для закрытия дефекта слизистой оболочки в области операционного доступа последовательно накладывали клипсы с полным сопоставлением краев разреза (рис. 7).

При контрольном осмотре эндоскоп беспрепятственно проходил через пищеводно-желудочный переход. Время операции составило 60 минут.

Послеоперационный период протекал гладко. В первые сутки после операции ребенок получал ингибиторы протонной помпы (внутривенно) и обезболивание по требованию. На следующие сутки для оценки состоятельности послеоперационной раны выполняли рентгеноконтрастное исследование с водорастворимым контрастом: отмечено свободное прохождение контрастного вещества из пищевода в желудок при отсутствии затеков (рис. 8). После этого ребенка начали кормить жидкой пищей.

Девочка отмечала значительное улучшение самочувствия и регресс симптомов дисфагии. Выписана на 3-и сутки после операции. Со 2-х суток в течение 2 недель получала протертую пищу с последующим переходом на общевозрастную диету.

Рис. 7. Четвертый этап РОЕМ: клипирование входа в тоннель

Fig. 7. Step 4 of POEM: tunnel opening clipping

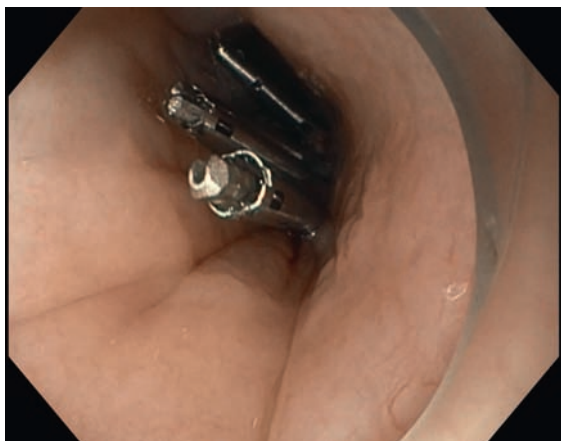


Рис. 8. Контрольное рентгеноконтрастное исследование пищевода, 1-е сутки после выполнения РОЕМ

Fig. 8. Follow-up radiographic contrast study of oesophagus, post-POEM, day 1



Девочка была обследована в катамнезе (3, 12 и 24 мес). Уже на первом обследовании отмечено полное купирование симптомов дисфагии (0 баллов по шкале Eckardt против 7 баллов до выполнения РОЕМ), увеличение массы тела на 4 кг. При контрольной ЭГДС содержимое в просвете пищевода отсутствовало, эндоскоп 9,2 мм беспрепятственно проходил через кардиальный сфинктер, просвет пищевода уменьшился до 2,5 см, воспалительные изменения слизистой верхних отделов ЖКТ не выявлены (рис. 9А).

При выполнении Rg-контрастного исследования также была отмечена положительная динамика в виде сокращения просвета пищевода до 25,7 мм, свободного поступления водорастворимого контраста в желудок и отсутствия регургитации в положении Тренделенбурга (рис. 9В).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на редкость заболевания у детей, диагностический ряд при синдроме рвоты должен включать ахалазию кардии. Очень важны и клинические данные, но окончательная диагностика должна быть основана на данных инструментальных методов исследования. Отказ от выполнения ЭГДС в связи с психоэмоциональной лабильностью ребенка в нашем клиническом наблюдении привел не только к длительной и неэффективной медикаментозной терапии, но и к подозрению на нейрогенную анорексию, что, в свою очередь, могло бы привести к неправильному диагнозу.

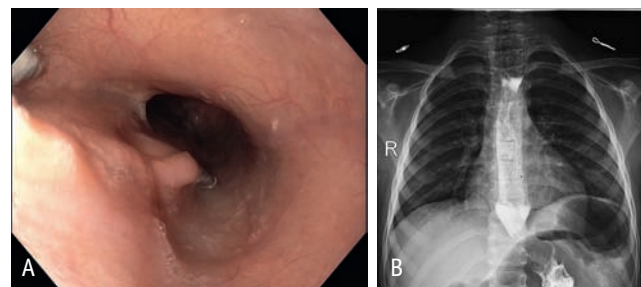
Выполнение ЭГДС под седацией позволило подтвердить диагноз ахалазии, исключить стеноз пищевода другой этиологии, опухолевое поражение пищевода и сдавление его просвета извне. Выполнение МРТ органов средостения дало возможность исключить диффузный лейомиоматоз пищевода (псевдоахалазию) и объемные образования средостения.

Стоит отметить, что проведение манометрии, признанной «золотым стандартом» диагностики у взрослых, у детей возможно далеко не всегда в виду возраста, психологических особенностей и негативной реакции ребенка на само исследование.

По данным отечественной и зарубежной литературы, РОЕМ зарекомендовала себя как безопасный и эффективный метод лечения ахалазии кардии у взрослых пациентов. Эффективность РОЕМ аналогична таковой при операции Геллера — Дора [7]. Авторы отмечают ослабление или исчезновение симптомов, характерных для ахалазии, в 94–100% наблюдений после РОЕМ [15]. Профилактика развития рефлюкс-эзофагита достигается путем сохранения связочного аппарата пищеводно-желудочного перехода

Рис. 9. Эндоскопический (А) и рентгенологический (В) контроль через 3 месяца после выполнения РОЕМ

Fig. 9. Endoscopic (A) and radiographic (B) post-POEM follow-up in 3 months





и угла Гиса, что исключает необходимость антирефлюксной защиты, которую традиционно выполняют при хирургической миотомии [13].

Неоспоримыми преимуществами применения РОЕМ у детей являются меньшая инвазивность и более протяженная миотомия по сравнению с лапароскопической операцией. К сожалению, в нашей стране эта методика не имеет широкого распространения у детей ввиду редкости патологии и технологической сложности самой операции. Нами было принято решение выполнить оперативное вмешательство совместно со специалистами, имеющими большой опыт проведения подобных операций у взрослых. В нашем случае таким специалистом стал заведующий отделом эндоскопии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, д. м. н. Шишин Кирилл Вячеславович.

Результаты лечения, достигнутые в нашем наблюдении, как и данные литературы, позволяют оценивать РОЕМ как перспективный и эффективный метод лечения ахалазии кардии у детей. По данным системного обзора, опубликованного Y. Lee и соавт., из 146 прооперированных детей только у одного был рецидив заболевания [15]. Наиболее частыми ослож-

нениями после РОЕМ явились подкожная эмфизема (n = 25) и пневмоперитонеум (n = 13), разрешившиеся самостоятельно или после введения иглы Вереша в брюшную полость.

У 7 детей интраоперационно диагностировали повреждение слизистой оболочки и у одного — разрыв пищевода, потребовавший наложения дополнительных клипс. В отдаленном периоде у 11% детей были выявлены симптомы рефлюкс-эзофагита, требующего применения медикаментозной терапии [15].

Таким образом, внедрение РОЕМ в педиатрическую практику приводит к уменьшению времени оперативного вмешательства, числа осложнений и срока пребывания детей в стационаре [15–18].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пероральная эндоскопическая миотомия представляется многообещающим методом лечения ахалазии кардии у детей. Для оценки эффективности методики по сравнению с таковой лапароскопических операций и баллонной дилатации необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Walzer N., Hirano I. Achalasia. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2008; 37(4): 807–25, viii. DOI: 10.1016/j.gtc.2008.09.002
- Королев М.П., Федотов Л.Е., Оглоблин А.Л. и др. Первая в России пероральная эндоскопическая миотомия при лечении ахалазии кардии у ребенка. *Педиатр.* 2017; 8(2): 94–8. [Korolev M.P., Fedotov L.E., Ogloblin A.L. et al. Russia's first POEM in the treatment of achalasia in children. *Pediatrician.* 2017; 8(2): 94–8. (in Russian)]. DOI: 10.17816/PED8294-98
- Youn Y.H., Minami H., Chiu P.W.Y. et al. Peroral endoscopic myotomy for treating achalasia and esophageal motility disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22(1): 14–24. DOI: 10.5056/jnm15191
- Franklin A.L., Petrosyan M., Kane T.D. Childhood achalasia: a comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2014; 6(4): 105–11. DOI: 10.4253/wjge.v6.i4.105
- Smits M., van Lennep M., Vrijlandt R. et al. Pediatric achalasia in the Netherlands: incidence, clinical course, and quality of life. *J. Pediatr.* 2016; 169: 110–5.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.057
- Stavropoulos S.N., Sosulski A.B., Modayil R.J. et al. Use of peroral endoscopic myotomy (POEM) in pediatric patients as a primary or rescue therapy for achalasia. *Gastrointest. Endosc.* 2017; 85(5 suppl.): AB285–6. DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.646
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26(4): 36–54. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Godzhello E.A. et al. Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26(4): 36–54. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-36-54
- Nabi Z., Ramchandani M., Reddy D.N. et al. Per oral endoscopic myotomy in children with achalasia cardia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22(4): 613–19. DOI: 10.5056/jnm15172
- Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 27(2): 160–74. DOI: 10.1111/nmo.12477

- Myers N.A., Jolley S.G., Taylor R. Achalasia of the cardia in children: a worldwide survey. *J. Pediatr. Surg.* 1994; 29(10): 1375–9. DOI: 10.1016/0022-3468(94)90119-8
- Tan Y., Zhu H., Li C. et al. Comparison of peroral endoscopic myotomy and endoscopic balloon dilation for primary treatment of pediatric achalasia. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51(10): 1613–18. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.06.008
- Maselli R., Inoue H., Misawa M. et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) in a 3-years-old girl with severe growth retardation, achalasia, and Down syndrome. *Endoscopy.* 2012; 44(suppl.2 UCTN): E285–7. DOI: 10.1055/s-0032-1309924
- Goneidy A., Cory-Wright J., Zhu L. et al. Surgical management of esophageal achalasia in pediatrics: a systematic review. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2020; 30(01): 13–20. DOI: 10.1055/s-0039-1697958
- Недолужко И. Ю., Шишин К. В., Казакова С. С., Курушкина Н. А., Шумкина Л. В., Бордин Д. С. Сравнение результатов пероральной эндоскопической миотомии и лапароскопической кардиомиотомии у пациентов с ахалазией кардии. *Доктор.Ру.* 2018; 3(147): 37–41. [Nedoluzhko I. Yu., Shishin K. V., Kazakova S. S., Kurushkina N. A., Shumkina L. V., Bordin D. S. Comparison of the Results of the Oral Endoscopic Myotomy and Laparoscopic Esophagogastromyotomy in Patients with Esophageal Achalasia. *Doctor.Ru.* 2018; 3(147): 37–41 (In Russian)]
- Lee Y., Brar K., Doumouras A.G. et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for the treatment of pediatric achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2019; 33(6): 1710–20. DOI: 10.1007/s00464-019-06701-5
- Miao S., Wu J., Lu J. et al. Peroral endoscopic myotomy in children with achalasia: a relatively long-term single-center study. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66(2): 257–62. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001675
- Chiou E.H. Poetry in motion: examining the role of peroral endoscopic myotomy in children. *Gastrointest. Endosc.* 2015; 81(1): 101–3. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.002
- Chen W.-F.C., Li Q.-L., Zhou P.-H. et al. Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia in pediatric patients: a prospective single-center study. *Gastrointest. Endosc.* 2015; 81(1): 91–100. DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.035

Поступила / Received: 11.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 14.01.2021



# Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в педиатрической практике

Н.Г. Багдасарян<sup>1</sup>, Г.С. Айвазян<sup>1</sup>, Л.А. Аветисян<sup>2,3</sup>, Н.Р. Мнацаканян<sup>3</sup>, Л.Т. Алексанян<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр «Святой Григорий Просветитель»; Республика Армения, г. Ереван

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Республики Армения; Республика Армения, г. Ереван

<sup>3</sup> Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци; Республика Армения, г. Ереван

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представить клинический случай успешной диагностики и лечения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) у девочки 2,5 года, госпитализированной по поводу тяжелой пневмонии.

**Основные положения.** ГЛГ представляет собой синдром, клинически проявляющийся системной воспалительной реакцией организма, подобной септическому процессу, в большинстве случаев он с трудом диагностируется врачами-педиатрами. Диагностическую значимость имеют развивающиеся панцитопения и гиперферритинемия. Мы представляем клинический случай девочки в возрасте 2,5 года, госпитализированной по поводу тяжелой пневмонии с развившимся ГЛГ. Поскольку нет единого подхода к лечению вторичного ГЛГ, был проведен консилиум и решено начать лечение со стероидной терапии (дексаметазона) и внутривенного введения иммуноглобулина (Октагам), а при отсутствии эффекта в течение первой недели подключить цитостатики. Лечение начато сразу после обнаружения в мазке костного мозга активных макрофагов. Уже на пятые сутки терапии отмечалась положительная клиническая и параклиническая динамика, в связи с чем принято решение воздержаться от агрессивной иммуносупрессии. Практически через месяц при отсутствии признаков дисфункции органов и нормализации показателей ребенок был выписан из стационара.

**Заключение.** При ГЛГ имеется высокий риск летального исхода, поэтому очень важны ранняя диагностика и своевременно начатая терапия. Особенность данного случая заключается в том, что нам удалось быстро поставить диагноз, рано начать лечение и получить полную ремиссию без агрессивной иммуносупрессии.

**Ключевые слова:** гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, макрофаги, панцитопения.

**Вклад авторов:** Багдасарян Н.Г. — план обследования и лечения пациентки, интерпретация лабораторных данных, окончательное оформление статьи, утверждение рукописи в печать; Айвазян Г.С. — интерпретация клинических и лабораторных данных и оформление статьи; Аветисян Л.А. — лечение пациентки, обработка анкетных данных; Мнацаканян Н.Р., Алексанян Л.Т. — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Багдасарян Н.Г., Айвазян Г.С., Аветисян Л.А., Мнацаканян Н.Р., Алексанян Л.Т. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в педиатрической практике. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 66–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-66-69



# Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children

N.G. Bagdasaryan<sup>1</sup>, G.S. Ayvazyan<sup>1</sup>, L.A. Avetisyan<sup>2,3</sup>, N.R. Mnatsakanyan<sup>3</sup>, L.T. Aleksanyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St. Gregory the Illuminator Medical Centre; 10 Gyurdzyan Str., Yerevan, Republic of Armenia 0056

<sup>2</sup> Ministry of Health of the Republic of Armenia; 3 Government House, The Republic Square, Yerevan, Republic of Armenia 0056

<sup>3</sup> Yerevan State Medical University; 2 Koryun Str., Yerevan, Republic of Armenia 0025

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To present a clinical case of a 2.5-year girl hospitalised with severe pneumonia with associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

**Key Points.** HLH is a syndrome, the clinical representation of which is a system sepsis-like inflammatory reaction; in the majority of cases, this condition is hardly diagnosed by paediatricians. Associated pancytopenia and hyperferritinaemia are of diagnostic importance. Here we present a clinical case of a 2.5-year girl who was hospitalised with severe pneumonia and associated HLH. As there is no common approach to the management of HLH, we summoned a board of doctors and decided to start steroid therapy (dexamethasone) and IV immunoglobulin (Octagam), and if there was no effect from therapy within a week, cytostatic agents would be added. The therapy was initiated promptly after macrophages had been found in bone marrow smear. Clinical and paraclinic improvements were noted on day 5, so aggressive immunosuppression was not initiated. In a month there were no signs of organ dysfunction; the values normalised, and the child was discharged from the inpatient clinic.

Багдасарян Нуне Геворговна — д. м. н., профессор, руководитель педиатрической клиники медицинского центра «Святой Григорий Просветитель». 0056, Республика Армения, г. Ереван, ул. Гюрджяна, д. 10. E-mail: nun\_bag@mail.ru

Айвазян Гоар Сергеевна (автор для переписки) — к. м. н., доцент, врач педиатрической клиники медицинского центра «Святой Григорий Просветитель». 0056, Республика Армения, г. Ереван, ул. Гюрджяна, д. 10. E-mail: ayvgohar@gmail.com

Аветисян Лилит Артаваздовна — начальник Департамента здоровья детей Министерства здравоохранения Республики Армения, ассистент кафедры педиатрии № 1 ЕРГМУ им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2. E-mail: md.lilitavetisyan@gmail.com

Мнацаканян Нанэ Рудольфовна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии № 1 ЕРГМУ им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2. E-mail: nanemnatsakanyan@gmail.com

Алексанян Лилит Тадевосовна — ассистент кафедры педиатрии № 1 ЕРГМУ им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2. E-mail: lilit.aleksanyan.87@mail.ru

**Conclusion.** HLH is associated with high mortality, therefore, early diagnosis and therapy are critical. The specificity of this case is that we managed to promptly diagnose the condition, initiated treatment and achieved complete remission without aggressive immunosuppression.  
**Keywords:** hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophages, pancytopenia.

**Contributions:** Bagdasaryan, N.G. — patient examination and management plan, laboratory data interpretation, article finalisation, approval of the manuscript for publication; Ayyazyan, G.S. — clinical and laboratory data interpretation; Avetisyan, L.A. — therapy, personal data processing; Mnatsakanyan, N.R. and Aleksanyan, L.T. — thematic publications reviewing.

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

**For citation:** Bagdasaryan N.G., Ayyazyan G.S., Avetisyan L.A., Mnatsakanyan N.R., Aleksanyan L.T. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 66–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-66-69

## ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) характеризует ряд заболеваний врожденного и приобретенного генеза, в основе которых лежит нарушение регуляции иммунного ответа с последующей выработкой цитотоксических Т-лимфоцитов [1]. Как следствие, развивается системная воспалительная реакция с активацией и пролиферацией Т-лимфоцитов и макрофагов, фагоцитозом эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и их клеток-предшественников, с мультиорганной дисфункцией [1, 2], очень похожей на тяжелый сепсис, что затрудняет его диагностику [3].

ГЛГ может осложнить течение основного заболевания и в случае отсутствия своевременного лечения привести к смертельному исходу [4, 5]. Различают первичный и вторичный ГЛГ [6–8]. Первичный ГЛГ — это результат мутации генов, кодирующих белки, играющих важную роль в регулировании цитотоксических лимфоцитов [7]. Способствовать развитию вторичного ГЛГ могут вирусы (герпесвирусы, парвовирус B19, аденовирус, энтеровирусы, вирусы Коксаки, вирус гриппа А H5N1), ГЛГ может также возникнуть при туберкулезе, брюшном тифе, болезни Лайма, бруцеллезе, пневмонии, риккетсиозе, паразитарных и грибковых инфекциях, злокачественных новообразованиях и аутоиммунных заболеваниях [3, 8, 9].

Мы представляем клинический случай с целью акцентировать внимание педиатров на нередком, однако часто не диагностируемом синдроме и показать возможность его терапии без использования агрессивной иммуносупрессии.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В педиатрическую клинику Университетского больничного комплекса «Мурацан» г. Еревана в мае 2018 года на 5-й день заболевания поступила девочка в возрасте 2 лет 6 месяцев с жалобами на лихорадку, общую слабость, кашель.

Анамнез жизни ребенка без особенностей: родилась доношенной, показатели роста и развития в пределах нормы, профилактические прививки получила по национальному календарю.

Данная госпитализация — третья. Предыдущие две госпитализации были по поводу пневмонии (диагнозы поставле-

ны по критериям ВОЗ и подтверждены рентгенологически). При этом состояние ребенка оценивали как умеренно тяжелое без выраженных клинико-гематологических особенностей.

После второй госпитализации девочку с улучшением выписали с продолжением курса антибиотикотерапии (аминопенициллина) в домашних условиях, а через 6 дней она снова поступила в больницу (все три госпитализации в течение 5 месяцев).

На момент поступления состояние ребенка тяжелое, температура — 40°C, резкая слабость, признаки дыхательной недостаточности (ДН): одышка (ЧДД — 50 в мин), ЧСС — 140 в мин, сатурация SpO<sub>2</sub> — 92%, втяжения нижних отделов грудной клетки; локальная физикальная симптоматика справа. Рентгенологически вновь подтвердилась пневмония — наддиафрагмальный инфильтрат справа. Был поставлен диагноз пневмонии, и началась антибиотикотерапия с резервного препарата моксифлоксацина (с учетом предыдущего анамнеза).

В общем анализе крови в день поступления в клинику уровень гемоглобина — 118 г/л, СРБ — 48 мг/л, эритроциты — 4,7 × 10<sup>12</sup>/л, тромбоциты — 1491 × 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты — 6,1 × 10<sup>9</sup>. На третий день госпитализации и антибиотикотерапии при отсутствии положительной динамики (сохранились температура до 38,3°C, слабость, усугубились признаки ДН (ЧДД — 54 в мин, ЧСС — 164 в мин, SpO<sub>2</sub> — 86%), на повторной рентгенограмме — картина двусторонней базальной полисегментарной пневмонии справа с реакцией плевры с обеих сторон) больную перевели в отделение интенсивной терапии. У девочки отмечалась гепатоспленомегалия.

В этот же день в связи с ухудшением состояния больной повторно проведен общий анализ крови, в котором выявилась панцитопения, усугубившаяся в последующие дни.

Наглядно изменения показателей периферической крови пациентки представлены в *таблице 1*, динамика биохимических показателей — в *таблице 2*.

Отмечались повышение уровня СРБ до 96 мг/л, высокие показатели амилазы (547,2 Ед/л) и липазы (733 Ед/л), диастазы в моче (6071,7 Ед/л), триглицеридов (2,1 ммоль/л). По данным коагулограммы, гипофибриногенемия не выявлена.

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей общего анализа крови пациентки в отделении интенсивной терапии  
 Dynamics of the patient's clinical blood analysis in A&E Unit

Показатели / Parameter	11 мая / 11th May	12 мая / 12th May	13 мая / 13th May	21 мая / 21st May
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	102	91	82	102
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л / RBC, × 10 <sup>12</sup> /L	3,7	3,8	3,3	3,9
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л / Platelets, × 10 <sup>9</sup> /L	74,0	52,0	50,0	580,0
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л / WBC, × 10 <sup>9</sup> /L	2,5	1,7	1,5	11,0

Динамика показателей биохимического анализа крови пациентки  
в отделении интенсивной терапии  
Dynamics of the patient's biochemical blood assay in A&E Unit

Показатели / Parameter	11 мая / 11th May	12 мая* / 12th May*	14 мая / 14th May	16 мая** / 16th May**	21 мая / 21st May
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	37,2	37,9	54,3	74,9	70,7
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / ALT, U/L	40,8	130,4	72,4	105,9	67,0
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л / AST, U/L	169,9	560,3	263,5	222,0	30,4
γ-глутамилтранспептидаза, Ед/л / γ-glutamyltranspeptidase, U/L	–	–	249,9	262,1	200,6
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	–	–	> 2000	–	251,4
Лактатдегидрогеназа, Ед/л / LDH, U/L	–	1199	1866	1481	405

\* Свежезамороженная плазма внутривенно.

\*\* Иммуноглобулин (Октагам) 5% внутривенно, дексаметазон внутривенно.

\* Q-plasma IV.

\*\* Immunoglobulin (Octagam) 5% IV, dexamethasone IV.

На сонографии органов брюшной полости — гепатомегалия, увеличение головки и хвостового отдела панкреаса, спленомегалия, наличие свободной жидкости в брюшной полости. По данным ЭхоКГ, в полости перикарда — небольшое количество жидкости в передней камере. На КТ легких — картина полисегментарной пневмонии, наличие внутрилегочных лимфопрлиферативных утолщений.

С целью выявления всех возможных причин панцитопении были проведены консультации гематолога, инфекциониста, фтизиатра. Исключены лейшманиоз (метод быстрой иммунохроматографии, rK39 тест), ВИЧ (сывороточный тест), вирусные гепатиты В и С. Методом ИФА обнаружены антитела класса IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр (EBV VCA-IgM). В результате исследования найден также парвовирус В19 (V19V).

В связи с отсутствием эффекта моксифлоксацин был заменен на меропенем тригидрат, проводились инфузионная терапия, переливания плазмы и эритроцитарной массы. Так как в условиях угнетения костного мозга высок риск развития пневмоцистоза, в схему лечения добавили ко-тримоксазол.

С учетом наличия у ребенка мультиорганной дисфункции, отсутствия клинического улучшения, усугубляющейся панцитопении и выраженных измененных биохимических показателей крови проведено исследование костного мозга, выявившее гипоклеточный костный мозг с единичными мегакариоцитами, раздражение моноцитарного ростка кроветворения с визуализацией промоноцитов и монобластов, повышенное количество макрофагальных клеток (7%), сужение красного ростка кроветворения.

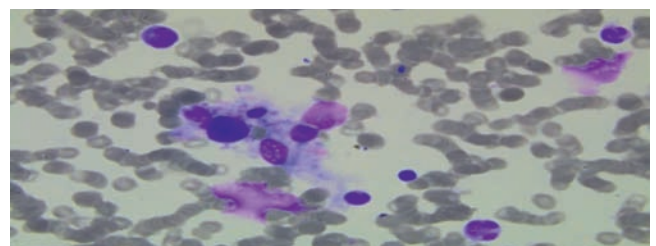
По морфологическим данным больной выставлен диагноз ГЛГ, который подтвержден в клинике педиатрической онкологии, гематологии и клинической иммунологии г. Дюссельдорфа (рис.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям [1], диагностика ГЛГ основывается на наличии 5 из 8 диагностических признаков (лихорадка, спленомегалия, панцитопения, гипертриглицеридемия или гипофибриногенемия, гемофагоцитоз в мазке костного мозга, лимфатических узлах или

Рис. Процесс гемофагоцитоза в мазке костного мозга больной

Fig. Hemophagocytosis in patient's bone marrow smear



ликворе, низкая или отсутствующая активность естественных киллерных клеток, гиперферритинемия (> 500 мкг/л), увеличение уровня растворимого CD25 в сыворотке > 2500 Ед/л). Для диагностики первичного ГЛГ в дополнение к определению диагностических критериев проводится молекулярно-генетическое исследование.

В случае нашей больной диагноз ГЛГ был поставлен на основании наличия у нее лихорадки, спленомегалии, гиперферритинемии (уровень ферритина > 2000 нг/мл), панцитопении и гемофагоцитоза в мазке костного мозга. По балльной шкале точность диагностики гемофагоцитарного синдрома в случае нашей больной составила 98% [10].

В описываемом случае диагноз ГЛГ рассматривался нами как вторичный по отношению к тяжелой пневмонии с мультиорганной дисфункцией.

Наши данные совпадают с данными литературы [3, 4, 7, 8], где указывается, что наиболее часто ГЛГ ассоциируется с вирусными инфекциями. При этом более 50% составляет герпесвирусная инфекция: как первичная, так и реактивация вирусом Эпштейна — Барр (у больной выявлены вирус Эпштейна — Барр и парвовирус В19).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям и HLH-2004 протоколу, лечение ГЛГ основано на назначении кортикостероидной терапии в сочетании с этопозидом и циклоспорином А (при ее эффективности длительность назначения составляет 8 недель) [1, 11], при отсутствии эффекта показано проведение химиотерапии



или трансплантации костного мозга [9]. В случае вторичного ГЛГ, ассоциированного с вирусной инфекцией или с онкологией, терапия синдрома может быть начата с лечения причины, приведшей к активации иммунной системы, и лишь при необходимости подключается хемотерапия [1, 11].

Поскольку нет единого подхода к лечению вторичного ГЛГ, был проведен консилиум и решено начать лечение со стероидной терапии (дексаметазона) и внутривенного введения иммуноглобулина, а при отсутствии эффекта в течение первой недели подключить цитостатики. Лечение начато сразу после обнаружения в мазке костного мозга активных макрофагов.

Уже на 5-е сутки терапии отмечалась положительная клиническая и параклиническая динамика, в связи с чем принято решение воздержаться от агрессивной иммуносупрессии.


Практически через месяц при отсутствии признаков дисфункции органов и нормализации показателей ребенок был выписан из стационара. В катмнезе (10 месяцев) у больной не отмечались гематологические отклонения.

В Армении молекулярно-генетическое исследование не проводится, но родителям даны рекомендации по проведению данного исследования за рубежом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе имеется высокий риск летального исхода, поэтому очень важны ранняя диагностика и своевременно начатая терапия. Особенность данного случая заключается в том, что нам удалось быстро поставить диагноз, рано начать лечение и получить полную ремиссию без агрессивной иммуносупрессии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей. М.; 2015. 19 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A. et al. Federal clinical guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis and management in children. M.; 2015. 19 p. (in Russian)]
2. Мазанкова Л.Н., Родионовская С.Р., Чебуркин А.А. и др. Гемофагоцитарный синдром в практике инфекциониста. Педиатрия. 2017; 96(4): 95–102. [Mazankova L.N., Rodionovskaya S.R., Cheburkin A.A. et al. Hemophagocytic syndrome in infectionists practice. *Pediatrics*. 2017; 96 (4): 95–102. (in Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-95-102
3. Grangé S., Buchonnet G., Besnier E. et al. The use of ferritin to identify critically ill patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit. Care Med*. 2016; 44(11): e1045–53. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001878
4. McClain K.L., Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. In: Post T.W., ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2017. URL: <https://www.uptodate.com/home/linking-policy> (дата обращения — 15.12.2020).
5. Lovisari F., Terzi V., Lippi M.G. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated by multiorgan failure. A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(50): e9198. DOI: 10.1097/MD.0000000000009198
6. Schram A.M., Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015; 125(19): 2908–14. DOI: 10.1182/blood-2015-01-551622
7. Grom A.A. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: the importance of timely clinical differentiation. *J. Pediatr*. 2017; 189: 19–21.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.025
8. Al Nasrallah N., Al-Hader A., Samala N. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in the medical ICU: a single-institution cohort study on acute liver failure and mortality. *Crit. Care Explor*. 2021; 3(1): e0318. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000318
9. Morimoto A., Nakazawa Y., Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Pediatr. Int*. 2016; 58(9): 817–25. DOI: 10.1111/ped.13064
10. Score issued from the manuscript “Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore)” by L. Fardet, L. Galicier, O. Lambotte et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2014. URL: <http://saintantoine.aphp.fr/score/> (дата обращения — 15.12.2020).
11. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*. 2007; 48(2): 124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039 

Поступила / Received: 24.11.2020

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2021



# Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита

А.В. Аксёнов<sup>1</sup>, Е.А. Ивановская<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»; Россия, г. Челябинск

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** демонстрация клинического случая успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

**Основные положения.** Одним из клинических вариантов ЮИА является системный артрит (ЮИА с системным началом). На сегодняшний день в арсенале лекарственных средств, используемых в лечении ЮИА с системным началом, имеется препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6. В статье представлен клинический случай успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ЮИА при неэффективности лечения глюкокортикостероидами и метотрексатом.

**Заключение.** ЮИА с системным началом является наиболее тяжелым клиническим вариантом ЮИА. Препарат тоцилизумаб позволяет достигнуть неактивной фазы заболевания при неэффективности стандартной терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом.

**Ключевые слова:** системный артрит, ювенильный идиопатический артрит, тоцилизумаб, дети.

**Вклад авторов:** Аксёнов А.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение в печать; Ивановская Е.А. — наблюдение, сбор материала и проведение лечебных мероприятий.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 70–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72



# Successful Use of Tocilizumab in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A.V. Aksenov<sup>1</sup>, E.A. Ivanovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital No.8; 2 Druzhby Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454047

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To demonstrate a case of successful use of tocilizumab in a child with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA).

**Key Points.** A clinical variant of JIA is systemic arthritis (systemic JIA). Currently, management of systemic JIA includes tocilizumab, a recombinant humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. The article describes a case of successful use of tocilizumab in a child with systemic JIA after inefficient therapy with glucocorticosteroids and methotrexate.

**Conclusion.** Systemic JIA is the severest clinical JIA variant. Tocilizumab allows achieving the quiescent disease stage where the standard therapy with glucocorticosteroids and methotrexate is ineffective.

**Keywords:** system arthritis, juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, children.

**Contributions:** Aksenov, A.V. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Ivanovskaya, E.A. — patient management in Rheumatology Unit.

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

**For citation:** Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful Use of Tocilizumab in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 70–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит с неустановленной причиной длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. Данное заболева-

ние относится к наиболее частым и самым инвалидизирующим ревматическим болезням детского возраста [1].

Одним из клинических вариантов ЮИА является системный артрит (ЮИА с системным началом) — артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной

Аксёнов Александр Владимирович (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: alexandr.axyonov@yandex.ru  
Ивановская Елена Алексеевна — заведующая ревматологическим отделением МАУЗ «ДГКБ № 8». 454047, Россия, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2. E-mail: Ivanovskaya.Elena@yandex.ru

лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с одним или более из нижеперечисленных признаков:

- 1) перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь;
- 2) серозит;
- 3) генерализованная лимфаденопатия;
- 4) гепатомегалия и/или спленомегалия.

В литературе имеются сведения о том, что системный артрит в настоящее время следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как аутоиммунное заболевание, поскольку ведущую роль в генезе этой разновидности ЮИА играет врожденный иммунитет, а не приобретенный. Как известно, в развитии ЮИА принимают участие различные провоспалительные цитокины, основным из которых при системном варианте является ИЛ-6, обуславливающий развитие таких внесуставных проявлений данного заболевания, как лихорадка, анемия, тромбоцитоз, синтез острофазовых белков в большом количестве, в частности СРБ [2].

На сегодняшний день в арсенале лекарственных средств, используемых в лечении ЮИА с системным началом, имеется препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. В многочисленных исследованиях применения данного препарата показаны его высокая эффективность и хорошая переносимость [3–9].

ЮИА занимает ведущее место в структуре заболеваемости в ревматологическом отделении МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» города Челябинска. Доля больных с системным вариантом — 10–15% от общего числа пациентов с ЮИА. В 2020 г. в отделении проходили обследование и лечение 12 больных ЮИА с системным началом.

В течение последних нескольких лет в ревматологическом отделении МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» города Челябинска есть возможность самостоятельно назначать тоцилизумаб пациентам с верифицированным диагнозом ювенильного артрита с системным началом, добиваясь тем самым невероятных успехов в достижении неактивной фазы данного тяжелого заболевания.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами наблюдалась больная *Александра*, 3 года. *Анамнез заболевания.* Дебют заболевания 27.09.2019 г. с появления кашля, насморка, повышения температуры тела до 38,8°C. Амбулаторно получала ингаляции с будесонидом, амброксолом. В динамике кашель стал продуктивным, сохранялась лихорадка до 38–39°C. С 04.10.2019 г. девочка стала получать амоксициллин в суточной дозе 0,75 г. На фоне антибиотикотерапии катаральные проявления уменьшились, но сохранялась лихорадка до 39°C. Для исключения пневмонии 08.10.2019 г. проведена рентгенография органов грудной клетки, на которой отмечалось лишь усиление легочного рисунка. Поскольку эффект от лечения на амбулаторном этапе отсутствовал, девочка была направлена в стационар. При поступлении в педиатрическое отделение: анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 95 г/л), лейкоцитоз до  $14,8 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 20 мм/ч, повышение уровня СРБ до 33,7 мг/л (норма — 3–10 мг/л). Во время пребывания в педиатрическом отделении ребенок получил следующее лечение: азитромицин, цефтриаксон, симптоматическую терапию, — без ожидаемого эффекта.

С 14.10.2019 г. присоединились жидкий стул и рвота. С целью дезинтоксикации и регидратации проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами. Состояние

девочки оставалось тяжелым с выраженными симптомами интоксикации, ответа на антибиотикотерапию не было.

Ребенок 25.10.2019 г. осмотрен ревматологом: отмечены полиартрит (поражение коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, шейного отдела позвоночника, суставов кистей), появление пятнисто-папулезной сыпи на высоте лихорадки, преимущественно в области суставов, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. С учетом наличия симптомокомплекса, характерного для ювенильного полиартрита с системным началом, девочка была переведена в ревматологическое отделение.

*Анамнез жизни.* Девочка от третьей беременности, протекавшей на фоне нефропатии, гестационного СД, 2-х срочных родов; масса тела при рождении — 4170 г, рост — 55 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Переведена на 2-й этап выхаживания в отделение патологии новорожденных. Наследственность по ревматологическим заболеваниям и псориазу не отягощена.

*Объективный статус при поступлении в ревматологическое отделение.* Самочувствие нарушено: вялая, на фоне температуры адинамичная, вне температуры находится в постели, чаще лежит. Аппетит умеренно снижен. Пьет хорошо. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожа бледная с сероватым колоритом, чистая. Телосложение правильное, удовлетворительного питания, тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы множественные, безболезненные, до 0,5 см в диаметре, пальпируются все основные группы.

Слизистые ротовой полости влажные, чистые. Язык обложен у корня сероватым налетом, влажный. Зев умеренно гиперемирован, разрыхлен, налетов нет. Перкуторно звук над легкими не изменен. Дыхание жесткое, проводится равномерно, патологические дыхательные шумы не выслушиваются.

Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, звучные; шума нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2,5–3–3 см ниже края реберной дуги. Край печени эластичный, закруглен. Селезенка — край ровный, эластичный. Стул оформленный. Диурез сохранен.

*Локальный статус.* Ограничение движений в шейном отделе позвоночника (разгибание, боковые наклоны и ротация), сгибание в локтевых суставах — 50°, разгибание полное, болезненность при движениях в локтевых суставах. Умеренный отек, гипертермия, болевое ограничение сгибания и разгибания в лучезапястных суставах до 130°. При сгибании пальцев кистей кулачки полностью не собирает.

Коленные суставы деформированы за счет отека, гипертермированы S>D. Окружность коленных суставов: D 23,0–22,5–19,3 см, S 23,0–21,8–19,0 см. Сгибание коленных суставов до 100°, разгибание полное. Деформация за счет отека, гипертермия голеностопных суставов S>D, активные и пассивные движения их ограничены болевым синдромом.

*При переводе в ревматологическое отделение:* анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 97 г/л), тромбоцитоз до  $597 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз до  $13,5 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 54 мм/ч, повышение уровня СРБ до 69 мг/л. Ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор отрицательные.

При проведении УЗИ органов брюшной полости отмечалась гепатоспленомегалия, при УЗИ коленных, голеностопных, лучезапястных суставов — экссудативно-пролиферативные изменения. Для исключения увеита назначена консультация окулиста: без патологии.

После исключения инфекционной (сальмонеллез, дизентерия, эшерихиоз, иерсиниоз и др.) и онкогематологической патологии девочке выставлен диагноз ювенильного

полиартрита с системным началом. Назначена терапия метилпреднизолоном (пульс-терапия в течение 3 последовательных дней с последующим переходом на поддерживающий пероральный прием) и метотрексатом (15 мг/м<sup>2</sup>/нед). На фоне гормональной терапии состояние пациентки улучшилось: купировалась лихорадка, значительно уменьшились проявления полиартрита, нормализовались показатели СОЭ и СРБ. Девочка была выписана из отделения 15.11.2019 г. с рекомендациями продолжить терапию метилпреднизолоном перорально с постепенной его отменой, а также применение метотрексата.

Через 2 месяца у пациентки случился рецидив суставного синдрома по типу полиартрита, сопровождавшийся фебрильной лихорадкой. Девочку повторно госпитализировали в ревматологическое отделение 21.01.2020 г. При поступлении в объективном статусе отмечались умеренная гепатоспленомегалия и лимфаденопатия, в локальном статусе: ограничение движений в шейном отделе позвоночника при ротации, умеренный отек лучезапястных суставов с болевым ограничением максимальных движений в них; веретенообразная форма межфаланговых суставов кистей 2–5-го пальцев с болезненностью при полном сгибании; умеренный отек коленных и голеностопных суставов с ограничением сгибания в коленных суставах до 45°; при сгибании тазобедренных суставов отмечалось небольшое ограничение справа.

Лабораторно при поступлении: анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 10<sup>4</sup> г/л), тромбоцитоз до 520 × 10<sup>9</sup>/л, лейкоцитоз до 16,4 × 10<sup>9</sup>/л, увеличение СОЭ до 45 мм/ч, повышение уровня СРБ до 96 мг/л. Вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, но уже однократно.

С учетом диагноза (ювенильного полиартрита с системным началом), обострения заболевания на фоне проводимой цитостатической и гормональной терапии, согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России «Юношеский артрит с системным началом» (2017), у девочки

была начата терапия тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг массы тела на введение 1 раз в 2 недели. Масса тела ребенка на момент назначения данного препарата составляла 13 кг.

В первую инфузию тоцилизумаб был введен в дозе 156 мг. После первой инфузии препарата состояние пациентки значительно улучшилось: купировались лихорадка и проявления полиартрита, нормализовались показатели общего анализа крови и СРБ. Однако через несколько дней после инфузии тоцилизумаба у девочки появились проявления стоматита, в результате чего метотрексат был отменен.

В дальнейшем при всех госпитализациях в ревматологическое отделение для плановой инфузии тоцилизумаба по схеме девочка находилась в состоянии неактивной фазы заболевания. Последняя госпитализация была в феврале 2021 г. Доза введенного тоцилизумаба составила 180 мг. Показатели анализа крови во время последней госпитализации: уровень гемоглобина — 116 г/л, тромбоциты — 279 × 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты — 8,8 × 10<sup>9</sup>/л, СОЭ — 2 мм/ч, уровень СРБ — 6 мг/л.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с системным началом является наиболее тяжелым клиническим вариантом ЮИА за счет того, что для него характерны не только поражения суставов, но и длительная фебрильная лихорадка, вовлечение в патологический процесс внутренних органов, а также выраженная лабораторная активность. В течение многих лет единственным вариантом улучшить состояние пациента с данным диагнозом было назначение гормональной терапии. В настоящее время имеется препарат тоцилизумаб, позволяющий достигнуть неактивной фазы заболевания, который на сегодняшний день доступен не только в центральных научно-исследовательских институтах нашей страны, но и в городских больницах на ее периферии, что подтверждает наш клинический случай.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 15(4): 390–4. [Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Treating systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: clinical case. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(4): 390–4. (in Russian)]. DOI: 10.5690/pf.v13i4.1613
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф.; Баранов А.А., ред. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. *Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников*. М.: Веди; 2007. 368 с. [Alekseeva E.I., Litvitskiy P.F., Baranov A.A. eds. *Juvenile rheumatoid arthritis: aetiology, pathogenesis, clinical findings, algorithms of diagnosis and management. Manual for medical professional, teachers, and scientists*. М.: Vеди; 2007. 368 p (in Russian)]
3. Серая В.А., Жолобова Е.С., Витебская А.В. и др. Динамика роста детей с системной формой ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом и другими генно-инженерными биологическими препаратами. *Вопросы практической педиатрии*. 2016; 11(2): 15–22. [Seraya V.A., Zholobova E.S., Vitebskaya A.V. et al. Dynamics of growth of children with systemic form of juvenile rheumatoid arthritis during therapy with tocilizumab and other biological agents. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016; 11(2): 15–22. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-2-15-22
4. Alexeeva E., Dvoryakovskaya T., Isaeva K. et al. AB0930 Efficacy of tocilizumab in treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in patients with macrophage activation syndrome. *Ann. Rheumatic*

- Dis. 2019; 78(suppl.2): S1931. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6680
5. Horneff G., Schulz A.C., Klotsche J. et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19(1): 256. DOI: 10.1186/s13075-017-1462-2
6. Kikuchi J., Kondo T., Shibata A. et al. Efficacy and tolerability of six-week extended dosing interval with tocilizumab therapy in a prospective cohort as remission maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2018; 28(3): 444–51. DOI: 10.1080/14397595.2017.1366092
7. Pardeo M., De Benedetti F., Wang J. et al. Neutropenia during tocilizumab treatment is not associated with infection risk in systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2019; 46(6): 1117–26. DOI: 10.3899/jtheum.180795
8. Turnier J.L., Brunner H.I. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2016; 16(4): 559–66. DOI: 10.1517/14712598.2016.1150997
9. Шингарова М.Ш., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6): 560–4. [Shingarova M.Sh., Alekseeva E.I., Bzarova T.M. et al. The effect of tocilizumab on the condition of bone tissue of patients with systematic juvenile idiopathic arthritis: results of a series of cases retrospective study. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(6): 560–4. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1669

Поступила / Received: 02.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2021



АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОФВ <sub>1</sub>	— объем форсированного выхода за 1-ю секунду
АТФ	— аденозинтрифосфат	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
в/в	— внутривенно	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СД	— сахарный диабет
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИЛ	— интерлейкин	ФВД	— функция внешнего дыхания
ИМТ	— индекс массы тела	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИФА	— иммуноферментный анализ	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЧДД	— частота дыхательных движений
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	СРБ	— С-реактивный белок
		Ig	— иммуноглобулин

## Вышла книга «Профилактика табакокурения у детей и подростков — проблема современности»

*Российское респираторное общество, Педиатрическое респираторное общество, Московское общество детских врачей и СГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» представляют новую книгу под редакцией Н.А. Генпе, И.М. Османова, Н.Ф. Герасименко «Профилактика табакокурения у детей и подростков — проблема современности».*



В ней отражены основные проблемы, связанные с распространением табакокурения и альтернативных методов курения среди детей и подростков, современные отечественные и международные документы, направленные на профилактику курения табака.

Издание ориентировано на широкий круг читателей: педиатров, терапевтов, врачей общей практики, медицинских работников, клинических ординаторов, педагогов общеобразовательных и медицинских учебных заведений. Материалы могут быть использованы при обучении в вузах и в постдипломном образовании врачей, для анализа ситуации по табакокурению в различных популяциях и в организации антитабачных программ в регионах.

Авторы надеются, что благодаря совместной работе медицинских и педагогических работников, родителей и самих школьников и активной поддержке государственных учреждений удастся заметно снизить распространенность табакокурения среди подрастающего поколения.

Приобрести книгу можно в издательстве «МедКом-Про». ■