

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. 10 (2021)

A.V. GORELOV

For an interview with an associate member of the Russian Academy of Science, Deputy Director for Science at the Central Scientific and Research Institute of Epidemiology of the Russian Agency for Health and Consumer Rights see pages 4–5

Горелов Александр Васильевич

Интервью
с член-корреспондентом РАН,
заместителем директора
по научной работе ФБУН
«Центральный научно-
исследовательский
институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 10 (2021)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Педиатрия.
Том 20, № 10 (2021)

18+

Основан в 2002 году

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

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2020 — 0,652

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

Научные редакторы
Бельмер С.В., д. м. н., профессор
Витебская А.В., к. м. н.
Давыдова И.В., д. м. н.
Жолобова Е.С., д. м. н., профессор
Колосова Н.Г., к. м. н.
Моисеев А.Б., д. м. н.
Ни А.Н., д. м. н.
Файзуллина Р.А., д. м. н., профессор
Фёдоров И.А., д. м. н., доцент
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

Литературные редакторы
Куртик Е.Г., Правдикова П.С.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

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

Фото
на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

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: 30.11.2021
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, № 10 (2021)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Член-корреспондент РАН Горелов А.В.:** «Профилактика инфекционных болезней становится основой основ»

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 6–11 **Терапия лихорадки у детей при острых инфекциях дыхательных путей**
Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Малахов А.Б., Великорецкая М.Д., Кожевникова Т.Н., Пивикина Т.М., Царькова С.А., Шахназарова М.Д., Дронов И.А.
- 12–17 **Интерлейкиновый профиль у детей с острым бронхиолитом (предварительные данные)**
Малахов А.Б., Анджел А.Е., Бережанский П.В., Елагина В.И., Горев В.В., Горбунов А.В., Седова А.Ю.
- 18–24 **Патогенетическое значение мембранных и метаболических нарушений при бронхитах у детей**
Самороднова Е.А., Файзуллина Р.А., Пикуза О.И., Закирова А.М.
- 25–30 **Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад**
Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г., Горева Е.А.
- 31–34 **Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком**
Бахметьева О.Б., Николенко А.В., Биянов А.Н., Пермякова М.А., Мамунц М.А.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 35–38 **Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей**
Пестова А.С., Эрдес С.И.
- 39–43 **Применение омепразола в отечественной педиатрической практике**
Скворцова Т.А., Кнорринг Г.Ю., Карева Е.Н.

НЕФРОЛОГИЯ

- 44–47 **Эндогенные белки у детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевыводящих путей**
Ни А.Н., Шуматова Т.А., Сергеева Е.В., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Быкова О.Г.
- 48–53 **Особенности микробного пейзажа мочи у детей Рязани и Рязанской области с инфекциями мочевыводящих путей**
Белых Н.А., Терещенко С.В., Аникеева Н.А., Кантулис С.С., Садомская Н.А., Фокичева Н.Н.
- 54–60 **Современные аспекты диагностики инфекции мочевыводящих путей у детей первых двух лет жизни: ретроспективный анализ серии случаев**
Ушакова Р.А., Бочкарева С.П., Панкратова И.Б.

НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 61–67 **Современные подходы к терапии ожирения у детей: что нового?**
Гириш Я.В., Верховых Е.В.
- 68–72 **Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей**
Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Романов П.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 73–75 **Опыт успешного применения адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом**
Аксёнов А.В., Ивановская Е.А.
- 76–79 **Гипервитаминоз D у ребенка первого года жизни**
Прокопцева Н.Л., Ильенкова Н.А., Гришкевич Н.Ю., Нейман Е.Г., Халиулина Е.Н.

Doctor.Ru

PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE
VOL. 20, No. 10 (2021)

INTERVIEW

- 4–5 **Associate member of the Russian Academy of Science A.V. Gorelov:** “Prevention of infectious diseases is becoming a keystone”

PULMONOLOGY

- 6–11 **Fever Management in Children with Acute Respiratory Tract Infections**
N.A. Geppé, N.G. Kolosova, A.B. Malakhov, M.D. Velikoretskaya, T.N. Kozhevnikova, T.M. Pivikina, S.A. Tsarkova, M.D. Shakhnazarova, [I.A. Dronov](#)
- 12–17 **Interleukin Profile in Children with Acute Bronchiolitis (Raw Data)**
A.B. Malakhov, A.E. Angel, P.V. Berezanskiy, V.I. Elagina, V.V. Gorev, A.V. Gorbunov, A.Yu. Sedova
- 18–24 **Pathogenic Significance of Membrane and Metabolic Disorders in Paediatric Bronchitis**
E.A. Samorodnova, R.A. Faizullina, O.I. Pikuza, A.M. Zakirova
- 25–30 **Microbiota of Bronchial Tree in Children with Bronchial Asthma: today and 20 years ago**
I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, E.A. Goreva
- 31–34 **The Role of Respiratory Support in Bronchopulmonary Dysplasia Development in Extremely Premature Children with Functional Ductus Arteriosus**
O.B. Bakhmetieva, [A.V. Nikolenko](#), A.N. Biyanov, M.A. Permyakova, M.A. Mamunts

GASTROENTEROLOGY

- 35–38 **Peripheral Electrogastroenterography and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in Paediatric Patients**
A.S. Pestova, S.I. Erdes
- 39–43 **Use of Omeprazole in Paediatric Patients in Russia**
T.A. Skvortsova, G.Yu. Knorring, E.N. Kareva

NEPHROLOGY

- 44–47 **Endogenous Proteins in Infants and Toddlers with Urinary Tract Infections**
A.N. Ni, T.A. Shumatova, E.V. Sergeeva, N.G. Prikhodchenko, E.S. Zernova, O.G. Bykova
- 48–53 **Urine Microbial Landscape in Children with Urinary Tract Infections in Ryazan and Ryazan Region**
N.A. Belykh, S.V. Tereschenko, N.A. Anikeeva, S.S. Kantutis, N.A. Sandomskaya, N.N. Fokicheva
- 54–60 **Modern Aspects in Diagnosis of Urinary Tract Infections in Infants and Toddlers: A Retrospective Case Study**
R.A. Ushakova, S.P. Bochkareva, I.B. Pankratova

CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 61–67 **Modern Approaches to the Management of Obesity in Children: Novelties**
Ya.V. Girsh, E.V. Verkhovykh
- 68–72 **Epigenetic Factors in Hypoxic-Ischemic Brain Affections in Children**
P.L. Sokolov, N.V. Chebanenko, P.A. Romanov

CLINICAL OBSERVATION

- 73–75 **Successful Use of Adalimumab in Children with Uveitis-Associated Juvenile Idiopathic Arthritis**
A.V. Aksenov, E.A. Ivanovskaya
- 76–79 **Hypervitaminosis D in Infants**
N.L. Prokoptseva, N.A. Ilienikova, N.Yu. Grishkevich, E.G. Neyman, E.N. Khaliulina

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Pediatrics.
Vol. 20, No. 10 (2021)

18+

Founded in 2002

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

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2020): 0.652

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Pediatrics

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

Science Editors:

S.V. Belmer, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.V. Vitebskaya, Candidate of Medical Sciences

I.V. Davydova, Doctor of Medical Sciences

E.S. Zholobova, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.G. Kolosova, Candidate of Medical Sciences

A.B. Moiseev, Doctor of Medical Sciences

A.N. Nee, Doctor of Medical Sciences

R.A. Faizullina, Professor, Doctor of Medical Sciences

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

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

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,

proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Journal Director

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

Literary Editors

E.G. Kurtik, P.S. Pravdikova

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: © Doctor.Ru

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: 30.11.2021

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

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
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Смоленск, 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 Колм, 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
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
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, 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, A.V., 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
Protosenko, 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
Студеникин, В.М., 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
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Vesellov, 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

«Профилактика инфекционных болезней становится основой основ»



Горелов Александр Васильевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автор более 500 научных работ, из них 11 монографий, руководств, справочников и 7 патентов РФ на изобретения.

Член Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК при Минобрнауки России.

Награжден орденом Пирогова, знаками «Отличник здравоохранения», «Почетный работник Роспотребнадзора», медалью «В память 850-летия Москвы».

— **Уважаемый Александр Васильевич, как изменилась структура инфекционных заболеваний у детей в Москве и в России в целом за последние годы? И чем это вызвано?**

— Изменение структуры инфекционных заболеваний у детей в Москве, по сути, повторяет события, связанные с эпидемической ситуацией в стране. Если в XX веке мы говорили о доминировании бактериальных инфекций у детей, то в настоящий момент отмечается смена парадигмы, и доминируют в основном вирусные заболевания. Болезни, вызванные бактериями, встречаются, но несколько реже, чем в прошлом столетии.

Такие изменения связаны с эволюцией инфекционных заболеваний, с открытиями, которые позволили нам более детально расшифровать их этиологию. Появились молекулярно-генетические методы диагностики, в первую очередь на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые изменили взгляды на существующие болезни. Классические вирусологические методы были трудоемкими и длительными, диагностика большинства вирусных заболеваний была затруднена и базировалась в основном на клинических данных.

— **Какие методы диагностики помогают дифференцировать инфекции у детей, особенно недавно открытые, и насколько важна их профилактика?**

— Мы говорим не просто о диагностике инфекционных заболеваний, а об

экспресс-диагностике, потому что по требованиям времени этиологический агент необходимо выявить в течение одного часа, максимум одних суток.

Появление новых методов диагностики всегда сопряжено с открытием новых патогенов. Так, например, внедрение в классической бактериологии микроаэрофильных методов привело к выявлению хорошо известного сейчас кампилобактериоза. Изменение и усовершенствование классических бактериологических методов сделало возможной диагностику иерсиниоза, микоплазменной инфекции, хламидиоза, которые были открыты в конце XX века.

В XXI веке метод ПЦР позволил найти новые патогены. Были открыты бокавирусная и метапневмовирусная инфекции, птичий грипп, коронавирусы, новые возбудители классического гриппа и пр. С помощью молекулярных методов диагностики мы не только следим за циркуляцией различных штаммов, например, гриппа, но, самое главное, выявляем резистентность к противовирусным и противобактериальным препаратам, дезинфекционным средствам.

Профилактика инфекционных болезней становится основой основ. Существует неспецифическая профилактика тех инфекций, против которых нет вакцин. Но, конечно, самым эффективным средством остается специфическая профилактика. В настоящий момент в Российской Федерации декла-

рирована разработка новых вакцин за 4 месяца. Уже есть универсальные платформы, которые позволяют их модифицировать и создавать новые вакцинные препараты.

— **Расскажите, пожалуйста, о последних тенденциях профилактики и лечения наиболее распространенных инфекционных заболеваний у детей.**

— По мере накопления знаний об этиологии, патогенезе и течении инфекционного процесса внедряются новые методы лечения и профилактики. Во главе угла стоит разработка специфических, или таргетных, препаратов для терапии инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы, а также неспецифических методов профилактики. Мы стали свидетелями того, что для лечения так называемого цитокинового шторма с успехом используют генно-инженерные биологические препараты. Разрабатываются новые подходы к этиотропному лечению инфекционных заболеваний, прежде всего с помощью моноклональных антител.

— **Каковы самые частые серьезные осложнения после ветряной оспы, ротавирусной инфекции? Как минимизировать заболеваемость и снизить экономическое бремя этих болезней?**

— Ежегодно в мире ветряной оспой болеет около 70 млн детей и взрос-

лых, и каждый ребенок до пятилетнего возраста переносит как минимум два эпизода ротавирусного гастроэнтерита.

Ветряная оспа — не просто высококонтагиозное заболевание, сопровождающееся высыпаниями на коже. В процесс вовлекаются многие органы и системы, потому что этот вирус (вирус герпеса III типа) имеет тропизм к различным органам и системам. Самым грозным осложнением является ветряночный энцефалит, отмечается поражение сердца, других органов и систем. Период выздоровления даже после обычной ветряной оспы сопровождается выраженной анергией, и ребенок в таком состоянии просто притягивает к себе различные осложнения, чаще всего бактериальной этиологии.

При ротавирусной инфекции, помимо классического поражения желудочно-кишечного тракта, выявляются с различной частотой внекишечные поражения. Могут быть поражены нервная система, сердце, легкие и другие органы и системы, возникают ротавирусные серозные менингиты. В исходе ротавирусной инфекции (напомню, это очень частая патология у детей) в трети случаев формируются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, которые достаточно долго снижают качество жизни детей.

Необходимо отметить важность проведения вакцинации и включения в национальные календари прививок от ветряной оспы и от ротавируса. Именно эти меры позволят эффективно снизить заболеваемость и экономическое бремя.

— Какова статистика заболеваемости детей COVID-19? Какие результаты научных исследований российских и зарубежных ученых Вы бы отметили?

— По мере накопления знаний очень многие стереотипы, относящиеся к заболеваемости детей, рухнули. Дети достаточно часто вовлекаются в инфекционный процесс. В нашей стране за прошлый год и за 9 месяцев этого года доля детей среди всех заболевших коронавирусной инфекцией составила 11%. Формы ее проявления — самые разнообразные. Наиболее тяжело болеют дети до года и подростки. К несчастью, у детей, как и у взрослых, отмечаются летальные исходы.

У детей, даже на несколько месяцев раньше, чем у взрослых, было описано такое грозное осложнение в пост-COVID,

как системный мультиспалительный синдром. Почему именно у них? Потому что они часто переносят COVID-19 в легкой или бессимптомной форме. Однако на второй-третьей неделе развивается комплекс грозных симптомов, который требует госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии. А в силу возрастных ограничений число лекарственных препаратов, используемых при лечении детей, гораздо меньше, чем у взрослых.

Сегодня как отечественные, так и зарубежные ученые активно изучают не только развитие инфекционного процесса у детей, но и его отдаленные последствия. Очень масштабное исследование шведских авторов в 2020 году показало, что у каждого третьего ребенка независимо от тяжести заболевания развивается постковидное нарушение, или лонг-COVID, который характеризуется различными патологическими процессами или появлением осложнений.

— У некоторых детей COVID-19 протекает с кишечной симптоматикой. Как отличить его от типичных кишечных инфекций?

— Если по итогам 2020 года мы говорили, что только у 2% детей наблюдается изолированное поражение желудочно-кишечного тракта, то в настоящий момент кишечные проявления отмечаются у трети заболевших. Помимо наблюдения за динамикой клинической симптоматики, используются высокочувствительные современные методы диагностики, например ПЦР в разных модификациях. Она позволяет в течение 2 часов провести четкую дифференциальную диагностику. Важно также учитывать эпидемиологическое окружение и эпидемиологический анамнез. В комплексе это помогает поставить правильный диагноз.

— В мире уже начата вакцинация подростков против SARS-CoV-2. На каком этапе исследования по вакцинированию детей в России?

— В настоящий момент в мире активно изучается эффективность специфической профилактики COVID-19 у детей разного возраста. В некоторых странах, в частности в Китае, вакцинацию детей проводят с трехлетнего возраста, на Кубе с 2 лет, в большинстве европейских стран, США и Канаде — с 12 лет. В США вакцина разрешена также для детей с 5 лет по экстренным показаниям или желанию родителей.

В России закончены первая и вторая фазы клинических испытаний вакцин у подростков 12–18 лет. Проведенная экспертная оценка безопасности и эффективности вакцины «Спутник М» позволила Минздраву России 24.11.2021 г. принять решение о внесении вакцинации против SARS-CoV-2 в календарь профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям у детей данной возрастной категории. Важно подчеркнуть, что вакцинация в РФ будет проводиться исключительно при добровольном согласии родителей либо опекунов ребенка.

Для взрослых нет специфических этиотропных противоковидных препаратов, а у детей даже противовирусные препараты используются ограничено. Предварительные исследования и накопленные к настоящему моменту данные показали, что вакцинация безопасна и эффективна, поэтому у нее большие перспективы.

— Что же нас ждет в будущем? Как будут вести себя старые инфекции? Чего ждать от новых?

— Биологические угрозы в виде инфекционных агентов были, есть и будут. И бактерии, и вирусы эволюционируют. Очень быстро возрастает антибиотикорезистентность возбудителей бактериальных инфекций. Уже в ближайшее время равновесие между новыми антибиотикорезистентными штаммами бактерий и регистрируемыми антибактериальными препаратами будет смещено в сторону первых. Аналогичные процессы отмечаются и среди вирусных возбудителей, усиливается резистентность к противовирусным препаратам и широко используемым дезинфектантам.

Инфекционные заболевания крайне небезопасны. Мировое научное сообщество должно проводить постоянный мониторинг наиболее частых возбудителей и быть готово к появлению новых инфекционных агентов. А для этого надо иметь те диагностические тест-системы, которые позволяют их обнаружить. Инфекционные агенты являются факторами формирования и триггерами обострения хронических заболеваний, в том числе у детей. И только глубокие знания об инфекционном процессе позволяют нам влиять на отдаленные негативные последствия и уменьшать вероятность неблагоприятных исходов.

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



Терапия лихорадки у детей при острых инфекциях дыхательных путей

Н.А. Геппе¹, Н.Г. Колосова¹, А.Б. Малахов^{1, 2}, М.Д. Великорецкая¹, Т.Н. Кожевникова³, Т.М. Пивикина⁴, С.А. Царькова⁵, М.Д. Шахназарова¹, И.А. Дронов¹

¹ Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет»; Россия, г. Тула

⁴ ГБУЗ ВО «Детская больница округа Муром»; Россия, г. Муром

⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: получение дополнительных данных по эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена у детей с лихорадкой при острой инфекции дыхательных путей (ОИДП).

Дизайн: многоцентровое открытое когортное неинтервенционное (наблюдательное) исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 242 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет (средний возраст — 6,3 ± 2,7 года) с ОИДП, проявившимися лихорадкой. При температуре тела 38,1°C или выше использовали комбинированный жаропонижающий препарат в форме диспергируемой таблетки, содержащий 100 мг ибупрофена и 125 мг парацетамола (Ибуклин Юниор®), по 1 таблетке за раз до 3 таблеток в сутки у детей 3–6 лет и до 6 таблеток у детей 7–12 лет (не более 4 суток). В динамике оценивались клиническая эффективность и безопасность жаропонижающей терапии, а также удовлетворенность родителей пациентов (по интегральной шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale) и качество жизни ребенка (сон, аппетит, игровая активность).

Результаты. Средняя температура тела при первичном осмотре составила 38,8°C (в большинстве случаев от 38,6 до 39,0°C). На первые, вторые, третьи и четвертые сутки болезни жаропонижающая терапия требовалась соответственно 242 (100%), 168 (69,4%), 65 (26,9%) и 2 (0,8%) детям. В первые два дня пациенты получали в среднем 2 таблетки препарата, в дальнейшем — 1 таблетку. После первого приема нормальная температуры тела (< 37,2°C) через 1, 4, 24, 48 и 72 часа наблюдалась у 14%, 62%, 43,4%, 71,5% и 98% больных, а средняя температура тела составила 37,6; 37,1; 37,6; 37,0 и 36,5°C соответственно. В ходе исследования не зафиксированы случаи нежелательных явлений и неэффективности терапии. Через 48 и 72 часа от начала лечения доля родителей, оценивших действие препарата как «полностью удовлетворен» и «удовлетворен», составила 86,4% и 95,9% соответственно. Нарушение качества жизни детей коррелировало с уровнем лихорадки, через 96 часов от начала терапии нормальные сон и игровая активность были у более 90%, аппетит — у 77% пациентов.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности (уже после первого приема) и безопасности комбинированного препарата в форме диспергируемых таблеток, содержащего ибупрофен и парацетамол, при лихорадке у детей с ОИДП, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые инфекции дыхательных путей, лихорадка, парацетамол, ибупрофен.

Вклад авторов: Геппе Н.А., Колосова Н.Г. — написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Малахов А.Б. — редактирование текста; Великорецкая М.Д., Кожевникова Т.Н., Пивикина Т.М., Царькова С.А. — сбор и обработка материала; Шахназарова М.Д. — статистическая обработка данных; Дронов И.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Конфликт интересов: данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Др. Редди'с Лабораторис», но это не оказало влияния на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Малахов А.Б., Великорецкая М.Д., Кожевникова Т.Н., Пивикина Т.М., Царькова С.А., Шахназарова М.Д., Дронов И.А. Терапия лихорадки у детей при острых инфекциях дыхательных путей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-6-11

Геппе Наталья Анатольевна (**автор для переписки**) — 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, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры 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., стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7467-4229. E-mail: kolosovan@mail.ru

Малахов Александр Борисович — профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», главный внештатный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, д. м. н., профессор. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19., стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1749-0503. <http://orcid.org/0000-0002-2686-8284>. E-mail: allexis4591m@mail.ru

Великорецкая Марина Дмитриевна — 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: 8657-6781. <https://orcid.org/0000-0001-6592-0121>. E-mail: marvek57@mail.ru (Окончание на с. 7.)

Fever Management in Children with Acute Respiratory Tract Infections

N.A. Geppe¹, N.G. Kolosova¹, A.B. Malakhov^{1,2}, M.D. Velikoretskaya¹, T.N. Kozhevnikova³, T.M. Pivikina⁴, S.A. Tsarkova⁵, M.D. Shakhnazarova¹, I.A. Dronov¹

¹ N.F. Filatov Clinical Institute of Children Health at 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 Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

² Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 1/9 4-y Dobrynenskiy per., Moscow, Russian Federation 119049

³ Tula State Medical University; 52 Degtyarev Str., Tula, Russian Federation 300062

⁴ Murom District Children Hospital; 17/2 Voykov Str., Murom, Russian Federation 602256

⁵ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620029

ABSTRACT

Study Objective: To obtain additional information on efficacy and safety of the use of a fixed combination of Paracetamol and Ibuprofen in children with fever associated with acute respiratory tract infection (ARTI).

Study Design: Multicentre open-label cohort observational study.

Materials and Methods. 242 children aged 3 to 12 years old (mean age: 6.3 ± 2.7 years old) with ARTI and fever participated in the study. When the body temperature was 38.1°C and higher, we used an antipyretic combination: a dispersible tablet containing 100mg Ibuprofen and 125mg Paracetamol (Ibuclin Junior®), 1 tablet 3 times daily in children aged 3 to 6 years old, and up to 6 tablets in children aged 7 to 12 years old (max. for 4 days). We evaluated the clinical efficacy and safety of the antipyretic therapy, parents' satisfaction (using the Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale), and quality of child's life (sleep, appetite, play activity).

Study Results. During examination, mean body temperature was 38.8°C (mostly 38.6 to 39.0°C). On day 1, 2, 3, and 4, antipyretic therapy was needed by 242 (100%), 168 (69.4%), 65 (26.9%), and 2 (0.8%) children, respectively. During first two days, patients took on an average 2 tablets, then 1 tablet. After the first dose, the normal body temperature (< 37.2°C) in 1, 4, 24, 48, and 72 hours was observed in 14%, 62%, 43.4%, 71.5%, and 98% of patients; while the mean body temperature was 37.6; 37.1; 37.6; 37.0, and 36.5°C, respectively. No adverse events or therapy failures were recorded during the study. In 48 and 72 hours after initiation of therapy, a share of parents who were "completely satisfied" and "satisfied" with the medicinal product was 86.4% and 95.9%, respectively. Poor quality of child's life correlated with severity of fever; in 96 hours after therapy initiation, sleep and play activity normalised in over 90% of patients, appetite got better in 77%.

Conclusion. Study results demonstrate high efficacy (even after the first dose) and safety of a combination product (dispersible tablets containing Ibuprofen and Paracetamol) for the management of fever in children with ARTI; and the product can be recommended for wide use in paediatrics.

Keywords: children, acute respiratory tract infections, fever, Paracetamol, Ibuprofen.

Contributions: Geppe, N.A. and Kolosova, N.G. — text of the article, approval of the manuscript for publication; Malakhov, A.B. — text editing; Velikoretskaya, M.D., Kozhevnikova, T.N., Pivikina, T.M. and Tsarkova, S.A. — material collection and processing; Shakhnazarova, M.D. — statistical data processing; Dronov, I.A. — material collection and processing, statistical data processing, text of the article.

Conflict of interest: This publication is prepared with financial support from Dr. Reddy's; however, this fact has not impacted the own opinion the author.

For citation: Geppe N.A., Kolosova N.G., Malakhov A.B., Velikoretskaya M.D., Kozhevnikova T.N., Pivikina T.M., Tsarkova S.A., Shakhnazarova M.D., Dronov I.A. Fever Management in Children with Acute Respiratory Tract Infections. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-6-11

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции дыхательных путей (ОИДП) лидируют в структуре инфекционных заболеваний и являются самой частой причиной обращений за медицинской помощью. В детском возрасте в связи с особенностями иммунной системы отмечается высокая восприимчивость к возбудителям респираторных инфекций. Частота ОИДП составляет у детей дошкольного возраста 6–8 и более заболеваний в год. Основными проявлениями ОИДП являются кашель,

боль в горле, лихорадка, заложенность носа, что значительно ухудшает самочувствие ребенка и требует назначения препаратов, облегчающих течение болезни [1, 2].

В подавляющем большинстве случаев при ОИДП у детей наблюдается лихорадка — повышение температуры тела выше нормальных значений. При инфекционных заболеваниях лихорадка имеет защитную функцию, которая заключается в повышении иммунного ответа, что препятствует размножению вирусов и бактерий. На фоне лихорадки формируется

Козhevnikova Татьяна Николаевна — к. м. н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. 300062, Россия, г. Тула, ул. Дегтярева, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 8527-8969. E-mail: kozhevnikova1956@yandex.ru

Пивикина Татьяна Михайловна — главный врач МУЗ «Детская больница округа Муром». 602256, Россия, г. Муром, ул. Войкова, д. 17, кор. 2. E-mail: pivikina@yandex.ru

Царькова Софья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620029, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8649-9681. https://orcid.org/0000-0003-4588-5909. E-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Шахназарова Марина Далгатовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 9755-4622. https://orcid.org/0000-0003-3562-5455. E-mail: marinashakh@mail.ru

Дронов Иван Анатольевич — доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119992, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

(Окончание. Начало см. на с. 6.)

эффективный иммунный ответ Th1-типа: значительно усиливается продукция ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α , стимулирующих выработку IgG-антител и клеток памяти. Установлено, что при снижении температуры тела до субфебрильного или нормального уровня продукция ИФН- γ и ФНО- α уменьшается [3, 4].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, жаропонижающие препараты следует назначать при ректальной температуре тела у ребенка $> 39,0^{\circ}\text{C}$ (что соответствует аксиллярной температуре $38,0\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$). При выборе жаропонижающего средства для детей следует ориентироваться на препараты с высокой эффективностью и наименьшим риском возникновения нежелательных эффектов. В качестве жаропонижающих средств у детей рекомендуется парацетамол (ацетаминофен) в разовой дозе $10\text{--}15\text{ мг/кг}$ и суточной дозе до 60 мг/кг или ибупрофен в разовой дозе $5\text{--}10\text{ мг/кг}$ и суточной дозе до 30 мг/кг массы тела. Парацетамол и ибупрофен можно назначать детям с 3-месячного возраста [1, 3].

Следует отметить, что между фармакологическими эффектами парацетамола и ибупрофена имеется ряд различий. Парацетамол обладает жаропонижающим, анальгезирующим и незначительным противовоспалительным действием, поскольку блокирует циклооксигеназу (ЦОГ) и синтез простагландинов преимущественно в ЦНС (гипоталамусе), не обладая при этом периферическим эффектом. Ибупрофен наряду с жаропонижающим, анальгезирующим оказывает и выраженное противовоспалительное действие, блокируя ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления (периферический механизм). Это уменьшает фагоцитарную продукцию медиаторов острой фазы воспаления, в том числе эндогенного пирогена — ИЛ-1, что также способствует снижению температуры тела [3, 4].

В ряде клинических исследований показано, что чередование или одновременное применение парацетамола и ибупрофена приводит к более быстрому, выраженному и стойкому снижению температуры тела, чем монотерапия. При этом положительный эффект комбинации препаратов сочетался с более редким приемом жаропонижающих средств [5–14].

Цель данного исследования: получение дополнительных данных по эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена у детей с лихорадкой при ОИДП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое открытое когортное неинтервенционное (наблюдательное) исследование проводилось в период с II квартала 2019 г. до I квартала 2020 г. в амбулаторных условиях в 5 медицинских учреждениях. В исследование включены 242 пациента в возрасте от 3 до 12 лет (средний возраст составил $6,3 \pm 2,7$ года) с массой тела от $12,3$ до $52,1\text{ кг}$ (среднее значение — $22,0 \pm 1,86\text{ кг}$). Мальчиков было 129 (53,3%), девочек — 113 (46,7%).

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз — острый назофарингит, острый нестрептококковый тонзиллит, острый нестрептококковый фарингит, острый ларингит;
- длительность симптомов заболевания не более 48 часов;
- аксиллярная температура на момент осмотра выше 38°C , но не более 40°C .

Критерии невключения в исследование:

- наличие противопоказаний к применению ибупрофена или парацетамола;
- наличие показаний для назначения или прием системной антибактериальной терапии;

- применение жаропонижающих препаратов по поводу данного заболевания или длительный прием НПВП по поводу фонового заболевания.

Критерии исключения:

- развитие нежелательных эффектов, требующих отмены препарата;
- неэффективность проводимой жаропонижающей терапии;
- появление показаний для назначения системной антибактериальной терапии;
- отказ законных представителей (родителей) пациента от участия.

Визиты к врачу в ходе исследования совершались не менее 2 раз: при обращении (первичный осмотр), через 4 дня и при необходимости — дополнительно. При первичном осмотре пациенты получали 1 диспергируемую таблетку комбинированного жаропонижающего препарата, содержащего 100 мг ибупрофена и 125 мг парацетамола (Ибуклин Юниор® компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия). Родителям пациентов давались рекомендации по дальнейшему использованию препарата в соответствии с инструкцией по медицинскому применению:

- использовать препарат при температуре тела $38,1^{\circ}\text{C}$ или выше;
- разовая доза препарата — 1 таблетка, которая растворяется в 5 мл (1 чайная ложка) воды;
- максимальная суточная доза для ребенка 3–6 лет (масса $13\text{--}20\text{ кг}$) — 3 таблетки, для ребенка 7–12 лет (масса $21\text{--}40\text{ кг}$) — 6 таблеток;
- минимальный интервал между приемом препарата составляет 4 часа.

Кроме того, родителям выдавался дневник пациента, в котором предлагалось фиксировать показатели температуры, качества жизни (сон, аппетит, игровую активность), а также прием жаропонижающего препарата.

Параметры оценки эффективности препарата были выбраны на основании их клинической значимости и рекомендаций организаций, регулирующих проведение клинических исследований.

Анализ эффективности лечения лихорадочного синдрома проведен по первичной и вторичным конечным точкам.

Первичная конечная точка — это доля пациентов с нормализацией температуры ($< 37,2^{\circ}\text{C}$) через 48 часов от начала терапии, согласно данным дневника пациента, заполняемого родителем.

Вторичные конечные точки для оценки эффективности:

- число пациентов, продолжающих получать комбинированный жаропонижающий препарат на 2-й, 3-й и 4-й день от начала терапии;
- число пациентов с нормализацией температуры тела ($< 37,2^{\circ}\text{C}$) через 1, 4, 24, 48 и 72 часа от начала лечения;
- температура тела $< 37,2^{\circ}\text{C}$ через 1, 4, 24, 48 и 72 часа от начала терапии;
- исключение из исследования по причине неэффективности жаропонижающего действия комбинированного препарата.

Для оценки переносимости лечения анализировались:

- длительность приема комбинированного препарата;
- суммарное количество доз, полученное пациентами в течение 24, 48, 72 и 96 часов от начала лечения;
- развитие нежелательных явлений на фоне приема препарата.

Учитывалась также доля родителей, которые оценивали жаропонижающее действие препарата как «полностью удовлетворен» (5 баллов) или «удовлетворен» (4 балла) по интегральной шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS) через 24, 48 и 72 часа от начала жаропонижающей терапии.

Показатели качества жизни (игровая активность, аппетит, сон) оценивались по 3-балльной шкале:

- 0 — выраженное нарушение;
- 1 — небольшое нарушение;
- 2 — норма.

В ходе исследования допускалось применение других лекарственных средств для лечения ОИДП, кроме системных антибактериальных препаратов и иных жаропонижающих средств.

Для представления результатов использовалась преимущественно описательная статистика: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, размах — для количественных переменных; абсолютное число, доля, распределение — для качественных переменных по визитам. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование входили преимущественно дети без сопутствующих заболеваний (у 2 пациентов была бронхиальная астма, у 1 больного — обструктивный бронхит с рекуррентным течением, еще у 1 ребенка — обструктивный бронхит в стадии ремиссии).

Помимо жаропонижающей терапии, некоторым детям назначались препараты для купирования проявлений риносинусита, тонзиллофарингита и ларингита (табл. 1).

Анализ температуры тела перед первым приемом препарата проводился в трех возрастных группах детей: 3–6 лет, 7–9 лет и 10–12 лет. У большинства детей независимо от возраста регистрировалась температура выше $38,6^{\circ}\text{C}$ (рис. 1).

Число больных, получавших жаропонижающую терапию, число приемов и средняя суточная доза комбинированного препарата (в пересчете на ибупрофен и парацетамол) представлены в таблице 2. В целом в ходе исследования отмечалось динамичное снижение показателей:

- число пациентов, получавших жаропонижающий препарат, ежедневно значимо уменьшалось;
- в первые 2 дня лечения большинство детей получали препарат 2 раза в сутки (следует отметить, что ни один

больной не получал более 4 доз), уже на 3-й день пациенты при необходимости принимали препарат однократно;

- соответственно числу приемов препарата изменялись средние суточные дозы ибупрофена и парацетамола.

Количество детей с нормальной и повышенной температурой тела в каждой из оцениваемых временных точек представлено на рисунке 2. Нормализация температуры тела ($< 37,2^{\circ}\text{C}$)

Таблица 1 / Table 1

Сопутствующая терапия Concomitant therapy

Группы препаратов / Therapy groups	Количество пациентов / Number of patients, n (%)
Назальные деконгестанты / Nasal decongestants	95 (39,3)
Местные антисептические средства / Topical antiseptics	87 (36,0)
Противовирусные препараты / Antivirals	73 (30,2)
Мукоактивные средства / Mucoactive medications	36 (14,9)
Прочие препараты / Other medicinal products	3 (1,2)

Рис. 1. Распределение пациентов различного возраста по уровню исходной температуры тела
Fig. 1. Distribution of patients of various age depending on the initial body temperature

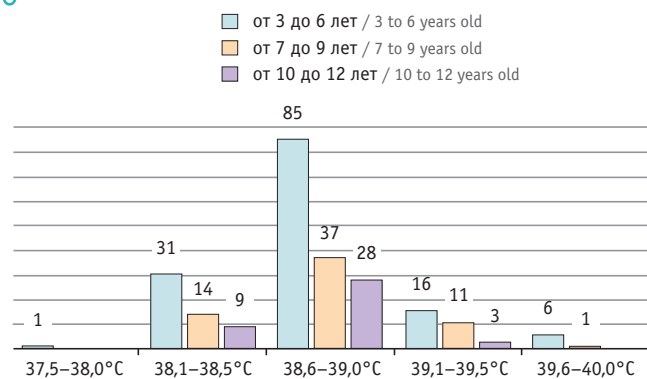


Таблица 2 / Table 2

Динамика жаропонижающей терапии Antipyretic therapy dynamics

Дни терапии / Days of therapy	Количество пациентов / Number of patients, n (%)	Число приемов в сутки / Times/day, n				Средняя суточная доза, мг / Mean daily dose, mg	
		1	2	3	4	ибупрофен / ibuprofen	парацетамол / paracetamol
1-й / 1st	242 (100,0)	59	139	37	7	200 ± 71,7	250 ± 89,6
2-й / 2nd	168 (69,4)*	59	80	26	3	200 ± 74,5	250 ± 93,1
3-й / 3rd	65 (26,9)*	53	7	4	1	100 ± 65,0	125 ± 81,2
4-й / 4th	2 (0,8)*	2	–	–	–	100	125

* Отличия от предыдущего дня терапии статистически значимы ($p < 0,001$).

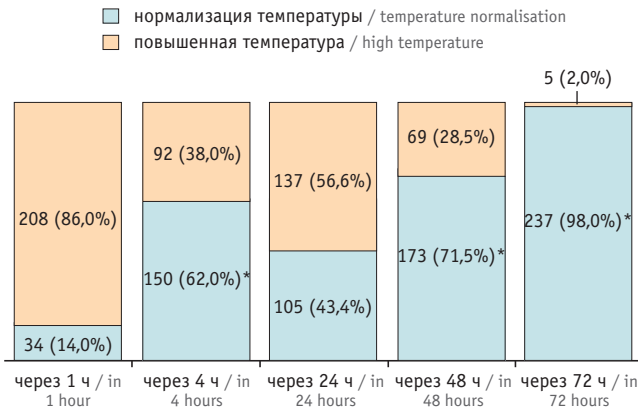
* Significant differences vs previous day of therapy ($p < 0.001$).

Рис. 2. Количество пациентов с нормальной и повышенной температурой тела.

* Отличия от исходного количества статистически значимы ($p < 0,001$)

Fig. 2. Number of patients with normal and high body temperature.

* Significant differences vs initial number ($p < 0.001$)



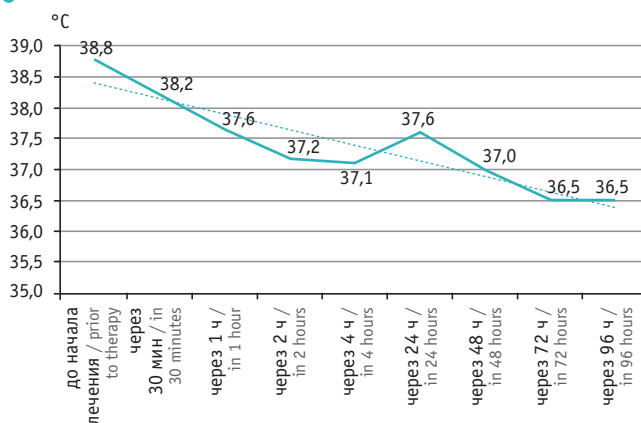
через 1 час после первого приема жаропонижающего препарата наблюдалась только у 14% пациентов, но уже через 4 часа лихорадка отсутствовала у большинства детей (62%). Однако через 24 часа после начала лечения нормальная температура сохранялась менее чем у половины пациентов (43,4%).

В последующие дни, через 48 и 72 часа от начала терапии, наблюдалась нормализация температуры у большинства детей (71,5% и 98% соответственно). Необходимо отметить, что количество пациентов без лихорадки во всех временных точках значимо отличалось от исходного ($p < 0,001$).

Динамика средней температуры тела у пациентов в ходе исследования представлена на рисунке 3. Как видно на графике, выраженный эффект от комбинированного жаропонижающего препарата, содержащего ибупрофен и парацетамол, отмечался уже в первые часы после начала лечения. Несмотря на некоторое увеличение через 24 часа от первого приема препарата, наблюдалось существенное снижение средней температуры тела во всех возрастных группах (см. рис. 3), что свидетельствует о стойком выраженном эффекте проводимой жаропонижающей терапии.

Рис. 3. Динамика средней температуры тела у пациентов

Fig. 3. Dynamics of mean body temperature



В ходе исследования не было пациентов, выбывших из-за неэффективности проводимого лечения. Не зафиксированы также нежелательные явления, требовавшие отмены терапии.

Как уже было сказано выше, переносимость препарата Ибуклин Юниор® при лечении лихорадочного синдрома оценивалась по таким показателям, как фактическая длительность лечения и средняя, или суммарная, доза, которую пациенты получили в течение 24, 48 и 72 часов.

Фактическая длительность терапии препаратом Ибуклин Юниор® была следующей: все дети продолжали прием препарата в течение 1 суток, 168 человек — в течение 2 дней, 65 человек — в течение 3 дней, и еще 2 пациента принимали препарат в течение 4 дней, при этом сокращалась также частота приемов препарата (рис. 4).

Суммарная (средняя) доза препарата Ибуклин Юниор® (в пересчете на парацетамол и ибупрофен) уменьшилась на 3-й день от начала лечения (см. табл. 2).

Доля родителей пациентов с оценкой жаропонижающего действия препарата «полностью удовлетворен» и «удовлетворен» по шкале IMPSS через 48 ч и 72 ч от начала терапии составила 86,4% и 95,9% соответственно (рис. 5).

Выраженность нарушений в оцениваемых показателях качества жизни пациентов коррелировала с выраженностью

Рис. 4. Распределение пациентов по количеству дней приема препарата

Fig. 4. Distribution of patients depending on the number of days of drugs intake

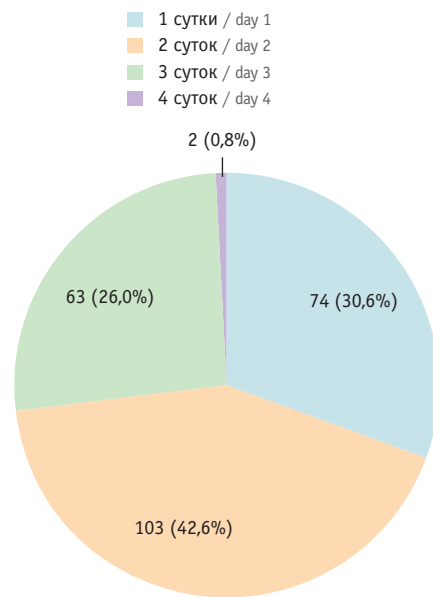
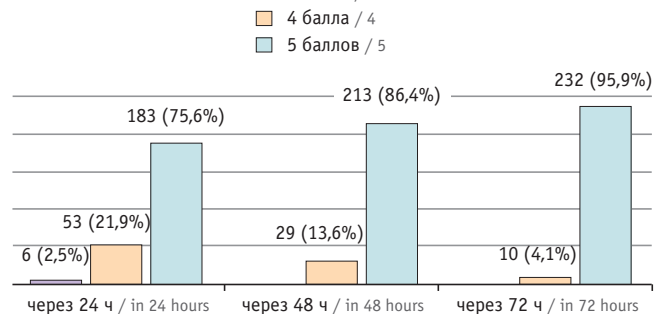


Рис. 5. Оценка удовлетворенности родителей

Fig. 5. Parents' satisfaction evaluation



лихорадки. Через 96 часов от начала терапии нормализация таких параметров качества жизни, как сон и игровая активность, отмечалась у подавляющего большинства (более 90%) детей, а аппетит нормализовался у 77% пациентов.

Данные, полученные в ходе нашего исследования, в целом соответствуют результатам других работ, оценивавших эффективность применения ибупрофена и парацетамола у детей, с быстрым и выраженным снижением температуры тела на фоне комбинированной жаропонижающей терапии [5–9]. В одном из исследований [9] на фоне использования ибупрофена и парацетамола через 4 часа после приема препарата отмечено снижение температуры тела в среднем на 2,2°C, тогда как в нашем исследовании данный показатель был несколько меньше — 1,7°C. Эти различия, вероятно, связаны с тем, что в исследовании использовались максимальные разовые дозы парацетамола и ибупрофена. В другом исследовании [5] через 1 час после применения ибупрофена и парацетамола температура тела снизилась в среднем на 1,3°C, что сопоставимо с полученными нами результатами (1,2°C).

В нашей работе не выявлены нежелательные явления на фоне комбинированной жаропонижающей терапии препаратом, содержащим ибупрофен и парацетамол. В двух клинических исследованиях, которые оценивали совместное применение ибупрофена и парацетамола у детей [5, 8] также не было неблагоприятных событий, связанных с жаропони-

жающей терапией. Однако в другом исследовании [7] у детей, получавших ибупрофен и/или парацетамол, зафиксированы нежелательные явления (рвота, диарея и другие). Следует отметить, что их частота статистически значимо не различалась у пациентов, принимавших комбинацию препаратов, и у детей, получавших монотерапию ибупрофеном или парацетамолом. Кроме того, авторы допускали, что указанные неблагоприятные события могли быть не связаны с проводимым лечением, а являлись проявлениями основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования показано, что комбинированный жаропонижающий препарат, содержащий ибупрофен и парацетамол, обладает высокой клинической эффективностью у детей с острыми инфекциями дыхательных путей (ОИДП). Выраженное положительное влияние данного препарата на температуру тела пациентов отмечалось уже после первого приема.

Анализ данных свидетельствует о том, что комбинированный препарат имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится и улучшает качество жизни больных.

В целом результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать препарат Ибуклин Юниор® в форме диспергируемых таблеток для купирования лихорадки при ОИДП у детей в рутинной практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Genpe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2020. 254 с. [Genpe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V. et al. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, therapy, prevention: a clinical guidance. М.: MedCom-Pro; 2020. 254 p. (in Russian)]
2. Колосова Н.Г., Дронов И.А., Сбоева С.Г. Симптоматическая терапия острых респираторных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(6): 72–7. [Kolosova N.G., Dronov I.A., Sboeva S.G. Symptomatic therapy for acute respiratory infections in children. Clinical Practice in Pediatrics. 2019; 14(6): 72–7. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-6-72-77
3. Barbagallo M., Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. Minerva Pediatr. 2019; 71(1): 82–99. DOI: 10.23736/S0026-4946.18.05453-1
4. Дронов И.А., Генпе Н.А., Колосова Н.Г. Жаропонижающая терапия у детей с острыми инфекциями дыхательных путей: выбрать монопрепарат или комбинацию? Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(2): 55–62. [Dronov I.A., Genpe N.A., Kolosova N.G. Antipyretic therapy in children with acute respiratory infections: monotherapy or drug combination? Clinical Practice in Pediatrics. 2020; 15(2): 55–62. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-2-55-62
5. Erlewyn-Lajeunesse M.D.S., Coppens K., Hunt L.P. et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. Arch. Dis. Child. 2006; 91(5): 414–16. DOI: 10.1136/adc.2005.087874
6. Park Y.R., Kim H., Park J.A. et al. Comparative analysis of single and combined antipyretics using patient-generated health data: retrospective observational study. JMIR Mhealth Uhealth. 2021; 9(5): e21668. DOI: 10.2196/21668
7. Hay A.D., Redmond N.M., Costelloe C. et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. Health Technol. Assess. 2009; 13(27): iii–iv, ix–x, 1–163. DOI: 10.3310/hta13270
8. Paul I.M., Sturgis S.A., Yang C. et al. Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. Clin. Ther. 2010; 32(14): 2433–40. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.01.006
9. Vyas F.I., Rana D.A., Patel P.M. et al. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. Perspect. Clin. Res. 2014; 5(1): 25–31. DOI: 10.4103/2229-3485.124567
10. Paul I.M., Watson P.D. Acetaminophen and ibuprofen in the treatment of pediatric fever: a narrative review. Curr. Med. Res. Opin. 2021; 37(8): 1363–75. DOI: 10.1080/03007995.2021.1928617
11. Luo S., Ran M., Luo Q. et al. Alternating acetaminophen and ibuprofen versus monotherapies in improvements of distress and reducing refractory fever in febrile children: a randomized controlled trial. Paediatr. Drugs. 2017; 19(5): 479–86. DOI: 10.1007/s40272-017-0237-1
12. Жерносек В.Ф. Эффективная и безопасная терапия лихорадочного синдрома у детей комбинированным лекарственным препаратом «Ибуклин». Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2016; 2: 22–4. [Zhernosek V.F. Effective and safe therapy of feverish syndrome for children by the combined medicinal preparation of Ibuklin. International reviews: clinical practice and health. 2016; 2: 22–4. (in Russian)]
13. Ликуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М. и др. Эффективность применения комбинированного жаропонижающего препарата в терапии острых респираторных заболеваний. Практика педиатра. 2016; 8(100): 133–8. [Pikuza O.I., Faizullina R.A., Zakirova A.M. et al. Efficacy of combined antipyretics in therapy of acute respiratory conditions. Praktika Peditra. 2016; 8(100): 133–8. (in Russian)]
14. Su J., Leyva R., Kellstein D. et al. Safety and tolerability of fixed-dose combinations of ibuprofen and acetaminophen: pooled analysis of phase 1–3 clinical trials. Postgrad. Med. 2021; 133(5): 565–71. DOI: 10.1080/00325481.2021.1912466

Поступила / Received: 18.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2021



Интерлейкиновый профиль у детей с острым бронхолитом (предварительные данные)

А.Б. Малахов^{1, 2}, А.Е. Анджель¹, П.В. Бережанский^{1, 3}, В.И. Елагина¹, В.В. Горев¹, А.В. Горбунов^{1, 3, 4}, А.Ю. Седова²

¹ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

⁴ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности цитокинового профиля в сыворотке крови детей с острым бронхолитом.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В условиях пульмонологического отделения обследованы 52 пациента в возрасте от 1 до 12 мес, поступившие с диагнозом острого бронхолита с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН). У всех детей оценивали концентрации в крови интерлейкинов (ИЛ) 4, 6 и 18.

Результаты. У пациентов в зависимости от степени ДН выявлены определенные тенденции к изменениям в цитокиновом профиле. Найдены положительные корреляции между высокими уровнем ИЛ-18 и степенью ДН ($r = 0,86$), а также между отягощенным аллерго-анамнезом и высоким уровнем ИЛ-4 ($r = 0,78$). Пациенты с риновирусом имели более высокий показатель ИЛ-6 при всех степенях ДН, чем дети с риносинцитиально-вирусной инфекцией, у которых, в свою очередь, был выше уровень ИЛ-18.

Заключение. Для острого бронхолита характерен отчетливый паттерн экспрессии интерлейкинов в зависимости от наличия отягощающих факторов, который определяет характер течения заболевания и степень выраженности ДН. У пациентов с бронхолитом в зависимости от степени тяжести ДН имелись выраженные изменения в цитокиновом профиле: увеличение концентрации ИЛ-18 и снижение таковой ИЛ-4. Выявленные изменения содержания интерлейкинов могут быть использованы в качестве маркеров прогнозирования тяжести течения патологического процесса.

Ключевые слова: бронхолит, интерлейкины, дыхательная недостаточность.

Вклад авторов: Малахов А.Б. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, редактирование и утверждение рукописи для публикации; Анджель А.Е. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, анализ и интерпретация полученных статистических данных, обзор публикаций, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Бережанский П.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Елагина В.И. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Горев В.В. — разработка дизайна исследования, проведение исследования и лабораторной диагностики; Горбунов А.В. — обследование пациентов, проведение рентгенологических исследований и подготовка иллюстраций для статьи; Седова А.Ю. — аналитический обзор публикаций, участие в написании литературного обзора.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Малахов А.Б., Анджель А.Е., Бережанский П.В., Елагина В.И., Горев В.В., Горбунов А.В. Седова А.Ю. Интерлейкиновый профиль у детей с острым бронхолитом (предварительные данные). Доктор.Ру. 2021; 20(10): 12–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17



Interleukin Profile in Children with Acute Bronchiolitis (Raw Data)

А.В. Malakhov^{1, 2}, А.Е. Angel¹, P.V. Berezhanskiy^{1, 3}, V.I. Elagina¹, V.V. Gorev¹, A.V. Gorbunov^{1, 3, 4}, A.Yu. Sedova²

¹ Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 1/9 4-y Dobryninskiy per., Moscow, Russian Federation 119049

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

³ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouhou-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

⁴ 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

Малахов Александр Борисович — профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», главный внештатный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, д. м. н., профессор. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 1749-0503. <http://orcid.org/0000-0002-2686-8284>. E-mail: alexis4591m@mail.ru
Анджель Андрей Евгеньевич — заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 1659-7997. <http://orcid.org/0000-0003-1287-3039>. E-mail: AAndjel@morozdgb.ru
(Окончание на с. 13.)

ABSTRACT

Study Objective: To find out the cytokine profile in blood serum of children with acute bronchiolitis.

Study Design: Comparative study.

Materials and Methods. We examined 52 patients aged 1 to 12 months who were hospitalised to Pulmonary Department with acute bronchiolitis and respiratory distress of various severity. All children had interleukins (IL) 4, 6, and 18 in their blood measured.

Study Results. Patients demonstrated some trends in changes in their cytokine profile changes depending on respiratory distress severity. We have found direct correlations between high IL-18 levels and respiratory distress ($r = 0.86$), and between a history of allergies and high IL-4 levels ($r = 0.78$). Patients with rhinovirus had higher IL-6 values at any respiratory distress severity vs children with rhinosyncytial viral infection, who had higher IL-18 level.

Conclusion. Acute bronchiolitis is characterised by a clear pattern of interleukin expression depending on presence of confounding factors impacting the course of disease and respiratory distress severity. Patients with bronchiolitis had marked changes in their cytokine profile depending on respiratory distress severity: increased IL-18 concentration and reduced IL-4 levels. Such changes in interleukin concentrations can be used as markers in forecasting the course of pathological process.

Keywords: bronchiolitis, interleukins, respiratory distress.

Contributions: Malakhov, A.B. — study design, review of critically important material, text editing and approval of the manuscript for publication; Angel, A.E. — patient selection, examination and management, clinical material collection, statistical data analysis and interpretation, review of publications, text of the article, review of critically important material; Berezhanskiy, P.V. — patient selection, examination and management, clinical material collection, data analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Elagina, V.I. — patient selection, examination and management, clinical material collection; Gorev, V.V. — study design, study and laboratory diagnosis; Gorbunov, A.V. — patient examination, X-ray examinations and illustrations; Sedova, A.Yu. — analytical review of publications, participation in review writing.

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

For citation: Malakhov A.B., Angel A.E., Berezhanskiy P.V., Elagina V.I., Gorev V.V., Gorbunov A.V., Sedova A.Yu. Interleukin Profile in Children with Acute Bronchiolitis (Raw Data). Doctor.Ru. 2021; 20(10): 12–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17

ВВЕДЕНИЕ

Заболееваемость ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей достигает 11–12% среди детей младше 12 месяцев. Бронхиолит является ведущей причиной стационарно-го лечения детей первых двух лет жизни и обуславливает до 17% всех госпитализаций детей раннего возраста [1]. Степень тяжести течения и выраженности патогенетических проявлений бронхиолита у детей зависит в первую очередь от причинного вирусного агента, а также от иммунологической реактивности организма.

Наиболее распространенными этиологическими факторами острого бронхиолита становятся вирусы — респираторно-синцитиальный (до 70–75%), риновирус, который особенно часто встречается у недоношенных и детей (14–20%), находившихся на ИВЛ в первый месяц жизни, а также вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, коронавирус, метапневмовирус и бокавирус человека [2].

Возникновение, течение, особенности патогенеза и исход острого бронхиолита зависят от ряда условий, во многом они определяются совокупностью индивидуальных факторов (недоношенностью, ранним искусственным вскармливанием, сопутствующими заболеваниями (бронхолегочной

дисплазией, неврологической патологией, дефицитом массы тела), отягощенным собственным и семейным аллергоанамнезом), а также факторами окружающей среды, такими как пассивное курение, наличие старших детей в семье, низкий социальный уровень семьи и др. [3]. В свою очередь, и сам эпизод среднетяжелого и тяжелого бронхиолита в сочетании с различными факторами может быть предиктором развития бронхиальной астмы в будущем [4, 5].

Острый бронхиолит — это воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол. Дифференцирующим фактором течения острого бронхиолита в настоящее время является этиологический (различные вирусы), который не всегда можно определить. Степень дыхательной недостаточности (ДН), ранний возраст ребенка (как правило, до 2 лет) являются значимыми при верификации диагноза [6]. Стандартные лабораторные и рентгенологические исследования считаются до настоящего времени вспомогательными и часто имеют ограниченный характер.

Не вызывает сомнения тот факт, что иммунорегуляторные механизмы оказывают прямое или опосредованное влияние на течение острого бронхиолита у детей и определяют

Бережанский Павел Вячеславович (*автор для переписки*) — к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; ассистент кафедры аллергологии, иммунологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 1480-9900. <http://orcid.org/0000-0001-5235-5303>. E-mail: p.berezhanskiy@mail.ru

Елагина Валерия Игоревна — врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. <http://orcid.org/0000-0001-6230-2459>. E-mail: elaginalera@gmail.com

Горев Валерий Викторович — к. м. н., главный врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», главный внештатный специалист неонатолог Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 8944-9664. <http://orcid.org/0000-0001-8272-3648>. E-mail: VGorev@morozdgb.ru

Горбунов Александр Валерьевич — д. м. н., профессор, рентгенолог-консультант ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; профессор кафедры докзательной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; профессор кафедры неонатологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 4463-5472. <https://orcid.org/0000-0002-0159-781X>. E-mail: alexangorbunov@yandex.ru

Седова Алёна Юрьевна — ординатор второго года Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <http://orcid.org/0000-0003-0381-6702>. E-mail: khiger.a@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 12.)

тяжесть ДН и прогноз. Ведущая роль в регулировании тканевого гомеостаза и межклеточного взаимодействия в легочной ткани при бронхиолите отводится цитокинам.

В настоящее время отсутствуют четкие скрининговые и лабораторные критерии оценки степени тяжести бронхиолита, на основании которых мы могли бы давать прогноз течения заболевания и разработать стратегию ведения данных пациентов.

Цель исследования — выявить особенности цитокинового профиля в сыворотке крови детей с острым бронхиолитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (главный врач — к. м. н. Горев В.В.) в 2020–2021 г. обследованы 52 пациента в возрасте от 1 до 12 мес (33 (63,5%) мальчика и 19 (36,5%) девочек), поступившие в пульмонологическое отделение с диагнозом острого бронхиолита с различной степенью ДН. Дети с тяжелыми генетическими, нейромышечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также иммунодефицитами в исследование не включались. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». На всех включенных в исследование детей их законные представители оформляли добровольное информированное согласие.

Диагностика острого бронхиолита осуществлялась в соответствии с клиническими критериями, изложенными в клинических руководствах «Острые инфекции дыхательных путей», «Острый бронхиолит». Степень ДН оценивалась по процентному содержанию оксигемоглобина в артериальной крови и тяжести бронхиолита.

Наряду с общеклиническими обследованиями (сбором анамнеза, осмотром, общим анализом крови, осмотром узкими специалистами по показаниям и др.), у всех детей производилось определение содержания в крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-18.

Результаты были обработаны при помощи пакета статистических программ Statistica 7.0. Рассчитывались средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m), дисперсия, статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона, χ^2 , коэффициенту Спирмена, использовались критерии Лиллиефорса и Фишера ($p \leq 0,05$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сборе анамнеза выявлено, что 9 (17,3%) детей были рождены недоношенными и/или имели эпизод применения ИВЛ при рождении. Из них четверо получили паливизумаб: 2 ребенка — 2 раза, 2 ребенка — 1 раз. У 11 (21,1%) пациентов в анамнезе был выставлен диагноз: *Последствия перинатального поражения центральной нервной системы гипоксическо-ишемического генеза*, что проявлялось синдромом вегетативно-висцеральных дисфункций: расстройством терморегуляции, мраморностью кожи, мышечной дистонией, срыгиваниями и гипотермией конечностей.

При поступлении в стационар у каждого больного ретроспективно оценивался индекс респираторной заболеваемости (ИРЗ) — отношение числа острых респираторных инфекций (ОРИ) к возрасту ребенка в месяцах. У детей с отягощенным анамнезом в виде недоношенности и/или ИВЛ был более высокий ИРЗ — 0,75, так как они попадали в стационар на более ранних сроках при первом или после второго эпизода ОРИ. А дети без отягощенного личного анамнеза заболевали острым бронхиолитом в более поздние

сроки и имели в анамнезе более 2 эпизодов ОРИ. Средний ИРЗ у детей с бронхиолитом составлял $0,33 \pm 0,16$.

Семейный анамнез был отягощен у 41 (78,8%) больного: 38 (73,1%) младенцев жили в многодетной семье (наличие старших детей и/или детей, посещающих детский сад, количество проживающих в одном помещении ≥ 4), на грудном или смешанном вскармливании на момент госпитализации находились 29 (55,8%), 6 (11,5%) родились от многоплодной беременности, 32 (61,6%) были рождены в осенне-зимний период. Родители 21 (40,4%) ребенка курили, аллергоанамнез был отягощен по линии матери в 24 (46,1%), по линии отца — в 14 (26,9%), собственный аллергоанамнез — в 13 (25%) случаях.

В стационаре методом ПЦР определены основные этиологические факторы бронхиолита, которые соответствуют международным данным (рис. 1). Ко-инфекция установлена у 8 (15,4%) детей, микоплазма выявлена у 2 (3,8%) детей как компонент ко-инфекции. При этом риновирус чаще определялся у недоношенных (77,8%, $n = 7$), а у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в анамнезе чаще наблюдалось ко-инфицирование — 6 (54,5%).

При первичном обращении 4 (7,6%) ребенка были госпитализированы в отделение реанимации с выраженной ДН. У 5 (9,6%) детей регистрировалось апноэ. Средний срок госпитализации составил $6,3 \pm 1,4$ дня.

При поступлении в стационар проводился весь комплекс обследований пациентов в соответствии с существующими рекомендациями, на основании клинической картины устанавливалась степень ДН. Терапия детей с ДН₂ и ДН₃ различалась скоростью и объемом дотации увлажненного кислорода. Количество детей с различной степенью ДН представлено в таблице 1.

У детей с более тяжелым течением заболевания и ДН этиологическими факторами чаще выступали риновирус, аденовирус и вирус гриппа. Метапневмовирус обнаружен

Рис. 1. Основные этиологические факторы острого бронхиолита

Fig. 1. Primary causative factors of acute bronchiolitis

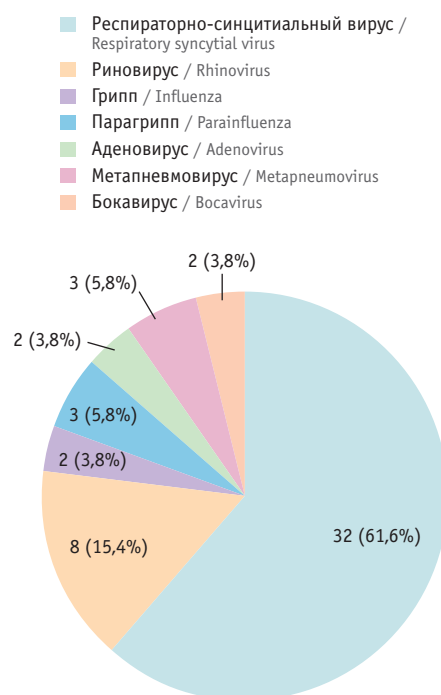


Таблица 1 / Table 1

Количество детей с различными степенями дыхательной недостаточности (ДН), n (%)

Number of children with various respiratory distress severity (RD)

Степени ДН / RD severity	Количество детей / Children, n
ДН ₀ / RD ₀	10 (19,3)
ДН ₁ / RD ₁	23 (44,3)
ДН ₂ / RD ₂	15 (28,8)
ДН ₃ / RD ₃	4 (7,6)

только у мальчиков, они имели ДН₀, более выраженную аускультативную картину с более длительным периодом регресса клинической картины по сравнению с пациентами, у которых острый бронхолит был вызван другими вирусными агентами.

У 14 (73,7%) из 19 детей с ДН₂₋₃ в период госпитализации наблюдались проявления катарального отита. За время госпитализации бактериальных осложнений не было.

В острый период заболевания при поступлении производился забор крови для определения концентраций цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-18 методом ИФА (набор реактивов «Вектор Бест»).

При оценке цитокинового профиля выявлено, что у детей с ДН₃₋₂ уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 были в 6–7 раз меньше, чем при ДН₀ ($p \leq 0,05$), в то время как концентрация ИЛ-18 увеличивалась при возрастании степени ДН: при ДН₃ она была в 3,2 раза выше, чем при ДН₀, и в 1,7 раза выше, чем при ДН₁ ($p \leq 0,05$), что представлено в *таблице 2*.

Пациенты с риновирусом имели более высокий показатель ИЛ-6 при всех степенях ДН, чем дети с респиратор-

но-синцитиальной вирусной инфекцией, у которых, в свою очередь, был выше уровень ИЛ-18. Возможно, это связано с локацией в носоглотке, где в основном секретируется данный интерлейкин.

В ходе работы найдены положительные корреляции между высокими уровнем ИЛ-18 и степенью ДН ($r = 0,86$), а также между отягощенным аллергоанамнезом и высоким уровнем ИЛ-4 ($r = 0,78$).

Ниже приводим подробное описание клинического наблюдения одного из пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 5 месяцев, госпитализирован в стационар по экстренным показаниям с жалобами на однократное повышение температуры тела до 38,2°C, кашель с усилением в динамике в течение 2 дней, вялость, умеренные признаки интоксикации.

Из анамнеза известно, что ребенок появился на свет от 1-й беременности, срочных родов путем кесарева сечения (по показаниям по стороны матери) в срок, у него была хроническая гипоксия плода. Грудное вскармливание продолжалось до 2 месяцев. Привит в роддоме ВГВ и БЦЖ, в амбулаторном звене привит только V2 ВГВ. С 1 месяца наблюдаются проявления пищевой непереносимости и атопического дерматита. В 2,5 месяца госпитализирован в педиатрическое отделение с выраженными проявлениями атопического дерматита. В 1,5 и в 4 месяца перенес ОРВИ в виде легкого назофарингита, лечение получал амбулаторно. Семейный анамнез отягощен: у матери пищевая аллергия. Проживают скученно (более 4 человек в семье), домашних животных нет, но имеются в большом количестве ковры и цветы в горшках.

При объективном обследовании в отделении состояние ребенка тяжелое, обусловлено ДН. Не лихорадил. Ребенок вялый, капризный, аппетит снижен. Кожные покровы сухие с элементами атопического дерматита, в естественных складках кожи умеренная гиперемия без признаков вторичного инфицирования. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые.

При перкуссии над областью легких выявлена «мозаичность» перкуторного тона: участки с нормальным легочным звуком чередуются с фрагментами коробочного звука. При аускультации над всей областью легких дыхание проводилось равномерно, пуэрильное. Преимущественно в нижних отделах выслушивались сухие разнометровые хрипы и диффузные влажные крепитирующие. Кашель сухой, навязчивый. Отмечались умеренное нарушение носового дыхания, необильное слизистое отделяемое.

SpO₂ — 91–92%, умеренный цианоз носогубного треугольника, ЧДД — до 60 в минуту с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания.

При обследовании органов брюшной полости пальпировался край печени 1,5–2 см из под края реберной дуги, эластичный, безболезненный. По остальным органам и системам без особенностей.

Ребенок нуждался в дополнительной дотации кислорода через назальные канюли со скоростью 4 л/минуту, при этом сатурация кислорода в крови достигла 98–99%.

Содержание лабораторных маркеров воспаления не повышено (уровень СРБ — 0,4 мг/л), в общем анализе крови умеренная нейтропения (978/мкл), лимфоцитоз, уровень гемоглобина на нижней границы нормы (110 г/л). Методом ПЦР со слизистой носа/зева выделен респираторно-синцитиальный вирус. По данным КТ органов грудной клетки, выявлены единичные очаги уплотнения по типу «матового стекла», зоны

Таблица 2 / Table 2

Содержание интерлейкинов в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН), пг/мл

Interleukin concentration depending on respiratory distress (RD) severity, pg/mL

Степени ДН / RD severity	Интерлейкин 4 / Interleukin 4	Интерлейкин 6 / Interleukin 6	Интерлейкин 18 / Interleukin 18
ДН ₀ / RD ₀	2,39 ± 0,40	25,59 ± 7,89	612,85 ± 156,70
ДН ₁ / RD ₁	1,30 ± 0,21	10,07 ± 3,92	1147,59 ± 257,20
ДН ₂ / RD ₂	0,36 ± 0,09*	4,20 ± 0,80*	1737,27 ± 182,40
ДН ₃ / RD ₃	0,32 ± 0,04*	3,90 ± 0,50*	1982,40 ± 204,50*, **

* Отличия от детей с ДН₀ статистически значимы ($p \leq 0,05$).

** Отличия от детей с ДН₁ статистически значимы ($p \leq 0,05$).

* Statistically significant differences vs children with RD₀ (≤ 0.05).

** Statistically significant differences vs children with RD₁ (≤ 0.05).

гипо- и гипервентиляции, уплотнение стенок бронхов (рис. 2). На ЭКГ ритм синусовый, склонность к тахикардии. При определении интерлейкинового профиля установлено: содержание ИЛ-4 — 0,58 пг/мл, ИЛ-6 — 6,8 пг/мл, ИЛ-18 — 1949,9 пг/мл. ИИ: ИЛ-6/ИЛ-4 — 11,72, ИЛ-18/ИЛ-4 — 3361,9.

На основании клинической картины, возраста ребенка, данных объективного обследования и лабораторных показателей диагноз верифицирован.

Основной диагноз: *Острый бронхиолит респираторно-синцитиальной этиологии, острая ДН II ст.*

Сопутствующий диагноз: *Атопический дерматит, младенческая форма, неполная ремиссия.*

Назначена небулайзерная терапия гипертоническим раствором 3% натрия хлорида + 0,1% натрия гиалуроната по 2,0 мл 2 раза в день (ТН Ингасалин). Эффективность гипертонического раствора натрия хлорида объясняется активацией мукоцилиарного клиренса и улучшением экспекторации мокроты. Наличие в препарате гиалуроновой кислоты (натрия гиалуроната) обеспечивает возможность связывания большого количества молекул воды и удерживания их в межфибрилярном пространстве, предопределяет участие в защитных механизмах, стимулируя движения ресничек, защищает ткань легких от пагубного воздействия ферментов [7, 8]. В данном случае использовался только 3%-ный раствор, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, способствовал сокращению времени пребывания в стационаре при отсутствии нежелательных явлений [9, 10].

Проводилась дотация увлажненного кислорода через назальные канюли со скоростью до 4 л/минуту с постепенным уменьшением под клиническим контролем. При транспортировке врач скорой медицинской помощи ввиду нарастания признаков ДН однократно ввел системный глюкокортикостероид в дозе 1 мг/кг массы тела. Симптоматическая и местная терапия применялась по показаниям, в соответствии с существующими стандартами по сопутствующему заболеванию.

На фоне проводимого лечения общее состояние ребенка на 4-е сутки улучшилось, при аускультации над легкими дыхание проводилось равномерно над всеми отделами, пуэрильное. Сухие хрипы не выслушивались, сохранялось небольшое количество непостоянных крепитирующих.

Ребенок не зависим от дополнительной дотации кислорода. Интенсивность и частота эпизодов кашля значительно уменьшились, отмечен явный регресс катаральных явлений.

Мальчик выписан домой на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, пульмонолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

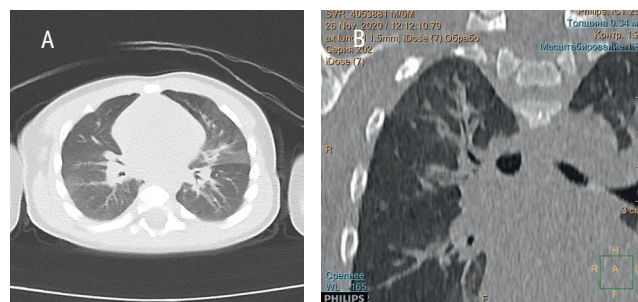
Дети без отягощенного аллергоанамнеза имели более быстрый первичный клеточный ответ через активацию макрофагов и продукцию ИФН- γ . Такие особенности, по-видимому, предотвращают дальнейшее клеточное ремоделирование трахеобронхиального дерева и развитие гиперреактивности, что требует дальнейшего изучения.

У детей с отягощенным аллергоанамнезом клиническое развитие острого бронхиолита было более стремительным, чаще этиологическим фактором являлся респираторно-синцитиальный вирус. Эти пациенты дольше находились в стационаре, имели более выраженную клиническую картину с гиперпродукцией густой и вязкой слизи, им требовалась

Рис. 2. Компьютерные томограммы ребенка с бронхиолитом. А — аксиальная проекция. Визуализируется неоднородная пневматизация легочной паренхимы за счет участков пониженной и повышенной воздушности. В — фронтальная проекция. Уплотнение стенки бронхов.

Иллюстрации А.В. Горбунова

Fig. 2. CT scans of a child with bronchiolitis. A: axial view. Nonuniform lung parenchyma pneumatization because of areas of reduced and increased airiness. B: frontal view. Thickened bronchi walls. Image courtesy of A.V. Gorbunov



частая санация верхних дыхательных путей без дополнительной дотации кислорода через назальные канюли. Возможно, это связано с тем, что различные пневмовирусы направляют иммунный ответ в пользу Th2, что может играть ведущую роль в гиперреактивности бронхов.

Вирусы инициируют транскрипцию защитных факторов с образованием интерлейкинов, которые, в свою очередь, влияют на хемотаксис моноцитов, макрофагов, эозинофилов и тучных клеток, секретирующих гистамин и липидные медиаторы воспаления (в основном лейкотриены и простагландины).

У пациентов с отягощенным аллергоанамнезом уже имеется определенный паттерн для иммунного гипертвета и, возможно, увеличенное количество клеток-участников воспалительного процесса в стенках бронхов, что обуславливает особенности клинической картины у них.

Дети с отягощенным аллергоанамнезом имели более высокие показатели ИЛ-4. Данные изменения связаны с тем, что изначально у таких больных превалирует Th2-ответ, так как Th2 располагаются непосредственно в тканях, а не в герминативных центрах лимфоузлов, что определяет клинические особенности течения острого бронхиолита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для острого бронхиолита характерен отчетливый паттерн экспрессии интерлейкинов в зависимости от наличия отягощающих факторов, который определяет характер течения заболевания и степень выраженности дыхательной недостаточности (ДН). У пациентов с бронхиолитом в зависимости от степени тяжести ДН имеются выраженные изменения в цитокиновом профиле: увеличение концентрации ИЛ-18 и снижение таковой ИЛ-4. Выявленные изменения содержания интерлейкинов могут быть использованы в качестве маркеров прогнозирования тяжести течения патологического процесса. У пациентов с ко-инфекцией установлены более высокие показатели интерлейкинового профиля и более продолжительный срок госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ghazaly M., Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177(6): 913–20. DOI: 10.1007/s00431-018-3138-6
2. Karampatsas K., Kong J., Cohen J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2019; 80(5): 278–84. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.5.278
3. Slain K.N., Rotta A.T., Martinez-Schlurmann N. et al. Outcomes of children with critical bronchiolitis meeting at risk for pediatric acute respiratory distress syndrome criteria. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2019; 20(2): e70–6. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001812
4. Waseem M., Akobo S.I., Shaikh F. et al. Factors predicting asthma in children with acute bronchiolitis. *Pediatr. Emerg. Care.* 2019; 35(4): 265–7. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000983
5. 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
6. Jartti T., Smits H.H., Bønnelykke K. et al.; EAACI Task Force on Clinical Practice Recommendations on Preschool Wheeze. Bronchiolitis needs a revisit: distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019; 74(1): 40–52. DOI: 10.1111/all.13624
7. Генне Н.А., Горелов А.В., Козлова Л.В. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2020: 90–3. [Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V. et al. Acute respiratory tract infections in children. diagnosis, therapy, prevention: a clinical guidance. М.: MedCom-Pro; 2020: 90–3. (in Russian)]
8. Малахов А.Б., Анджель А.Е., Озёрская И.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению острого бронхоолита у детей раннего возраста. *Лечебное дело*. 2020; 4: 54–9. [Malakhov A.B., Angel A.E., Ozerskaya I.V. et al. Modern approaches to diagnosis and treatment of acute bronchiolitis in young children. *Lechebnoe delo*. 2020; 4: 54–9. (in Russian)]. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12271
9. 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(12): CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub4
10. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C. et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134(5): e1474–502 DOI: 10.1542/peds.2015-2862 

Поступила / Received: 20.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 17.11.2021



Патогенетическое значение мембранных и метаболических нарушений при бронхитах у детей

Е.А. Самороднова, Р.А. Файзуллина, О.И. Пикуза, А.М. Закирова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности течения внутриклеточных и внеклеточных процессов свободно-радикального окисления (СРО) во взаимосвязи с состоянием клеточных мембран при различных клинических вариантах бронхита у детей.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 237 детей в возрасте от 2 до 15,5 года с диагнозом бронхита. По клиническим вариантам течения бронхита пациенты были разделены на три группы: острый бронхит (ОБ) — 91 ребенок (средний возраст — 9,8 года); острый обструктивный бронхит (ООБ) — 32 ребенка (средний возраст — 7,5 года); рецидивирующий бронхит (РБ) — 114 детей (средний возраст — 10,2 года). Группу сравнения составили 43 условно здоровых ребенка (средний возраст — 9,5 года). Проведено клинико-anamnestическое обследование всех детей, стандартные инструментально-лабораторные исследования. Изучали активность СРО (по показателям спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции, ИХЛ), параметры суммарной антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови и церулоплазмينا (ЦП). Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия фиксировали методом определения максимальной скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта (ПТ) в эритроцитах.

Результаты. У всех пациентов регистрировалось увеличение скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ, среднее значение ее при ОБ было $232 \pm 7,0$ ($p < 0,05$), у больных с ООБ — $269 \pm 10,0$ ($p < 0,05$), РБ — $328 \pm 11,0$ мкМ Li ($p < 0,01$). При ОБ уровень ИХЛ независимо от фазы заболевания практически не менялся по отношению к норме ($137,61 \pm 22,3$ имп/мин/1000 ПМНЛ). При ООБ в начале заболевания регистрировалась значительная активация ИХЛ (до $208,98 \pm 7,6$ имп/мин/100 ПМНЛ) с последующей нормализацией при клиническом выздоровлении. У больных с РБ показатель ИХЛ в разгар заболевания составил лишь $107,06 \pm 26,42$ имп/мин/1000 ПМНЛ, а при клиническом выздоровлении отмечалась еще более значительная депрессия — до $66,41 \pm 8,9$ имп/мин/100 ПМНЛ ($p < 0,001$ при сравнении со здоровыми детьми).

В остром периоде болезни при всех вариантах течения бронхита наблюдалось значимое повышение уровня малонового диальдегида, однако наибольшая концентрация его регистрировалась у пациентов с РБ, она существенно отличалась не только от показателей детей группы сравнения, но и от значений у больных с ОБ и ООБ, и при стабилизации клинической симптоматики нарастала до $3,72 \pm 0,08$ мкМ/л ($p < 0,05$). У больных ОБ к моменту выздоровления показатели суммарной АОА восстанавливались до $39,9 \pm 0,59\%$ ($p < 0,05$), хотя еще не достигали контрольных величин ($42,39 \pm 0,49\%$). Уровень ЦП также повышался до $64,98 \pm 0,43$ мг%, но еще значимо не отличался от исходного значения. При ООБ суммарная АОА не достигала максимума. Средний показатель ее практически не изменялся. У больных РБ показатели суммарной АОА не только не приближались к норме, но даже существенно снизились ($p < 0,05$), что сочеталось с одновременным падением концентрации ЦП сыворотки крови с $60,20 \pm 0,52$ мг% до $57,83 \pm 0,41$ мг% ($p < 0,05$).

Заключение. Стойкость и интенсивность мембранных нарушений и метаболических сдвигов у детей с бронхитами имеют высокую значимость в патогенезе рецидивирующего воспалительного процесса в бронхах и могут служить критериями прогноза течения заболевания, определять тактику терапии.

Ключевые слова: дети, бронхит, сводно-радикальное окисление липидов, ионно-транспортная система, антиокислительная активность, церулоплазмин.

Вклад авторов: Самороднова Е.А., Закирова А.М. — обследование пациентов, сбор первичного материала для рукописи, анализ полученной информации, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. — планирование, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Самороднова Е.А., Файзуллина Р.А., Пикуза О.И., Закирова А.М. Патогенетическое значение мембранных и метаболических нарушений при бронхитах у детей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 18–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-18-24



Pathogenic Significance of Membrane and Metabolic Disorders in Paediatric Bronchitis

E.A. Samorodnova, R.A. Faizullina, O.I. Pikuza, A.M. Zakirova

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

ABSTRACT

Study Objective: To study the features of intracellular and extracellular free-radical oxidation (FRO) processes with reference to the cellular membrane condition in various clinical forms of paediatric bronchitis.

Study Design: prospective cohort study.

Самороднова Елена Анатольевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 4063-3709. <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>. E-mail: elenasamorodnova@yandex.ru (Окончание на с. 19.)

Materials and Methods. The study included 237 children aged 2 to 15.5 years old with bronchitis. The patients were divided into three groups depending on the clinical form of bronchitis: acute bronchitis (AB) — 91 children (mean age: 9.8 years old); acute obstructive bronchitis (AOB) — 32 children (mean age: 7.5 years old); and recurrent bronchitis (RB) — 14 children (mean age: 10.2 years old). The control group included 43 conditionally healthy children (mean age: 9.5 years old). We conducted clinical examination, as well as standard instrumental and laboratory tests and interviewed all children. We studied FRO activity (using spontaneous and zymozan-induced luminol-depend chemoluminescence, ICL), cumulative serum antioxidant activity (AOA), and ceruleoplasmin (CP). Red-cell membranes permeability by sodium was measured using determination of the maximum rate of Na⁺-Li⁺-exchange transport (ET) in RBC.

Study Results. All patients demonstrated increased rate of Na⁺-Li⁺-ET, with the mean value in AB being 232 ± 7.0 (p < 0.05), in OAB — 269 ± 10.0 (p < 0.05), in RB — 328 ± 11.0 μmol Li (p < 0.01). In AB, ICL level was relatively constant vs. normal value irrespective of the disease phase (137.61 ± 22.3 counts/min/1,000 PMNL). In early OAB, ICL was significantly more active (up to 208.98 ± 7.6 counts/min/1,000 PMNL) which normalised later at clinical recovery. In patients with RB, peak ICL was as low as 107.06 ± 26.42 counts/min/1,000 PMNL; at clinical recovery, the value was even lower — 66.41 ± 8.9 counts/min/1,000 PMNL (p < 0.001 vs. healthy children).

In acute phase of all forms of the disease, we recorded a significant raise in malondialdehyde; however, its peak concentration was seen in patients with RB; the value was significantly different not only from controls, but also from patients with AB and OAB; and at clinical stabilisation, the value reached 3.72 ± 0.08 μmol (p < 0.05). Patients with AB at recovery had the cumulative AOA of 39.9 ± 0.59% (p < 0.05); however, the control value was not achieved (42.39 ± 0.49%). CP levels were raised as well and reached 64.98 ± 0.43 mg%, but did not differ significantly from the initial value. In OAB, the cumulative AOA did not reach its peak value. Its mean value remained the same. In patients with RB, the cumulative AOA did not reach the normal value, but also reduced a lot (p < 0.05), together with reduced serum CP concentration from 60.20 ± 0.52 mg% to 57.83 ± 0.41 mg% (p < 0.05).

Conclusion. Persistence and intensity of membrane and metabolic shifts in children with bronchitis are of great significance in the pathogenesis of a recurrent inflammation in bronchi and can be used as prediction criteria of the disease, allowing to set up a management plan.

Keywords: children, bronchitis, free-radical oxidation of lipids, ion exchange system, antioxidant activity, ceruleoplasmin.

Contributions: Samorodnova, E.A. and Zakirova, A.M. — patient examination, raw materials collection for manuscript, information analysis, statistical data processing, text of the article; Pikuza, O.I. and Faizullina, R.A. — planning, study design, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Samorodnova E.A., Faizullina R.A., Pikuza O.I., Zakirova A.M. Pathogenic Significance of Membrane and Metabolic Disorders in Paediatric Bronchitis. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 18–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-18-24

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания у детей во всех возрастных группах имеют наибольший удельный вес в структуре заболеваемости. Традиционно лидирует острое поражение верхних отделов респираторного тракта инфекционной этиологии, но вместе с тем бронхиты по-прежнему остаются значимой патологией в педиатрической практике [1, 2]. Частота и формы воспалительного поражения бронхов существенно варьируют, что связано как с возрастными анатомо-морфологическими особенностями строения, отягощенным преморбидным фоном, так и с влиянием экологических, социальных и других внешних факторов [1–3].

Хотя пик заболеваемости бронхитами приходится на ранний возраст и в большинстве случаев преобладает нетяжелое течение, следует подчеркнуть, что нередко эта патология может иметь затяжной и/или рецидивирующий характер и стать причиной формирования стойкой бронхиальной гиперреактивности, а в дальнейшем — хронических заболеваний бронхолегочной системы. Несмотря на то что в настоящее время разработаны федеральные клинические рекомендации по их лечению, ряд важных аспектов патогенеза требует дальнейшего изучения, особенно для выявления взаимосвязи особенностей течения воспаления с индивидуальными параметрами метаболизма и иммунологической реактивности детей, а не только действия инфекционных агентов [1–3].

В течение последних десятилетий активно развивается новое научное направление, находящееся на стыке клинических дисциплин и патофизиологии, — клиническая мембранология. Современные исследователи отмечают ключевую роль биомембран как в функционировании каждой отдельной клетки, так и в жизнедеятельности организма в целом, ими доказано решающее значение мембранного повреждения в патогенезе многих заболеваний [4–6]. Основная роль в инициации повреждения клеточных мембран принадлежит образованию активных форм кислорода и пероксидации, то есть свободно-радикальному окислению (СРО). И если в физиологических условиях сохраняется баланс между уровнем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активностью антиокислительной системы, то под действием инфекционного фактора в дыхательных путях при развитии воспаления происходит его нарушение вследствие избыточного образования свободных радикалов, которые тесно связаны с процессами ПОЛ [7–11].

Воспалительный процесс в бронхах в большинстве случаев запускается и поддерживается инфекционными факторами, поэтому очень значительно на течение воспаления при бронхитах влияют нейтрофилы, их функциональная активность и микробицидный потенциал, а они, в свою очередь, определяются уровнем кислородозависимого метаболизма, тесно взаимосвязанного с активностью ПОЛ, а также состоянием антиоксидантной защиты [12].

Файзуллина Резеда Абдулахатовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ 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

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

Закирова Альфия Мидхатовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 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

(Окончание. Начало см. на с. 18.)

Нарушение равновесия этих систем в итоге приводит к мембранопатологическим процессам и отрицательно сказывается на функциях всех клеточных структур. Их несостоятельность вызывает возрастание активности ПОЛ, что во многом определяет особенности течения воспаления в бронхах, потенцирует повторные эпизоды заболевания, а в дальнейшем — хронизацию процесса [7, 12].

Несмотря на большое количество исследований, продемонстрировавших ряд характерных особенностей современной этиологии и механизмов патогенеза, а также клинической картины бронхолегочных заболеваний, малоизученной остается роль внутри- и внеклеточных компонентов свободно-радикальных процессов во взаимосвязи с вариантом течения и прогнозом воспалительного поражения бронхов.

Цель исследования: изучить особенности течения внутриклеточных и внеклеточных процессов СРО во взаимосвязи с состоянием клеточных мембран при различных клинических вариантах бронхита у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 237 детей в возрасте от 2 до 15,5 года с диагнозом бронхита, находившихся на стационарном лечении в Детском стационаре ГАУЗ «ЦГКБ № 18» г. Казани с 2015 по 2019 г. По клиническим вариантам течения бронхита пациенты были разделены на три группы: острый бронхит (ОБ) — 91 ребенок (47 мальчиков, 44 девочки) в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст — 9,8 года; острый обструктивный бронхит (ООБ) — 32 ребенка (15 мальчиков, 17 девочек) в возрасте от 2 до 13 лет, средний возраст — 7,5 года; рецидивирующий бронхит (РБ) — 114 детей (66 мальчиков, 48 девочек) в возрасте от 3 до 15,5 года, средний возраст — 10,2 года.

Группу сравнения составили 43 условно здоровых ребенка (23 мальчика, 20 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет, средний возраст — 9,5 года, не имевших на момент обследования острой инфекционной патологии и обострения хронических заболеваний.

Все родители подписали добровольное информированное согласие на обследование детей.

Диагноз бронхита и его клинического варианта устанавливался на основании данных анамнеза и совокупности симптомов респираторного, интоксикационного и катарального синдромов, согласно клиническим рекомендациям и классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей¹ [13].

Критериями диагноза ОБ были наличие респираторных жалоб в виде кашля преимущественно продуктивного характера и рассеянных лабильных разнокалиберных влажных и/или сухих хрипов, умеренного катарального синдрома со стороны верхних дыхательных путей, а также отсутствие или незначительная выраженность интоксикационного синдрома, отсутствие симптомов дыхательной недостаточности.

У пациентов с ООБ дополнительно к вышеперечисленным симптомам фиксировались признаки бронхиальной обструкции в виде приступообразного малопродуктивного кашля, экспираторной одышки, свистящего дыхания, а при объективном обследовании — коробочный оттенок перкуторного звука и преобладание сухих свистящих хрипов по всем полям легких. Кроме того, симптомы дыхательной недостаточности 1–2-й степени в течение 2–3 дней в начале заболе-

вания регистрировались преимущественно у детей раннего и дошкольного возраста.

У пациентов с диагнозом РБ на фоне респираторных вирусных инфекций картина ОБ развивалась 3 и более раз в течение года, а продолжительность каждого эпизода составляла до 10–14 дней, тогда как в первых двух группах не превышала 7–8 дней.

В комплекс обследования всех детей были включены стандартные инструментально-лабораторные исследования: общие анализы крови, мочи, кала; рентгенография органов грудной клетки для исключения пневмонии проводилась у больных с длительно сохраняющимися симптомами интоксикации и/или локальными физикальными изменениями в легких, у пациентов с РБ — оценка ФВД.

Активность СРО изучали по показателям спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови на аппарате CL-3403. Интенсивность ПОЛ определяли по уровню конечных токсических продуктов активных соединений тиобарбитуровой кислоты (ТБК) по методу В.Б. Гаврилова (1987).

Уровень антиоксидантной защиты регистрировали с помощью исследования показателей суммарной антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови по методу Ю.Г. Азнабаевой (2001) и активности белка церулоплазмينا (ЦП). Определение суммарной АОА проводили в условиях инициации перекисного окисления двухвалентным железом и оценивали ТБК-активность в модельной системе с желточными липопротеинами (ЖЛП) и в той же системе с добавленным плазмы крови. Показатель рассчитывали по формуле:

$$АОА = 100 - E_{\text{опыт}}/E_{\text{контроль}} \times 100\%$$

где $E_{\text{опыт}}$ — оптическая плотность в системе «ЖЛП + плазма крови», $E_{\text{контроль}}$ — оптическая плотность в системе ЖЛП без плазмы крови.

Концентрацию ЦП в сыворотке крови измеряли методом, основанным на окислении им р-фенилендиамина. По оптической плотности образующихся продуктов определяли содержание ЦП в сыворотке крови.

Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия фиксировали с помощью измерения максимальной скорости $\text{Na}^+ \text{-Li}^+$ -противотранспорта (ПТ) в эритроцитах (M. Canessa и соавт., 1980). Скорость $\text{Na}^+ \text{-Li}^+$ -ПТ оценивали путем сравнения средних величин, а также методом квартильного анализа. Квартили — это абсциссы вертикальных линий, которые рассекают площадь под кривой распределения признака на 4 равные части, что предполагает одинаковую вероятность попадания случайных величин в каждую из этих 4 равных частей. В нашем исследовании под квартилем мы понимали фактически определенный диапазон величин скорости $\text{Na}^+ \text{-Li}^+$ -ПТ (4 квартиля — 4 диапазона величины скорости $\text{Na}^+ \text{-Li}^+$ -ПТ).

Приведенные показатели оценивались в начале заболевания и при клиническом выздоровлении и обязательно соотносились с результатами объективного обследования.

Полученные данные обрабатывались методами описательной статистики с вычислением средних величин (M) и их стандартных отклонений (SD). Статистическая значимость различий средних сравниваемых величин определялась по коэффициенту Стьюдента, различия считали статистически

¹ Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество; 2009. 18 с.

значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала выполнена с помощью специализированных пакетов прикладных программ Excel-2010 и Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование рецидивирующего и хронического воспаления в бронхиальном дереве во многом связано как с экзогенными факторами (экологией региона и жилища, социальным окружением и образом жизни семьи пациентов), так и с эндогенными (состоянием здоровья родителей, особенностями пренаталь-

ного периода и раннего детства). Наиболее значимые факторы медико-социального риска представлены в *таблице 1*.

Анализ анамнестических данных показал, что в группе детей с РБ чаще выявлялись факторы риска формирования бронхолегочной патологии, как социальные, так и медико-биологические.

В ходе исследования выявлены следующие особенности клинической картины ОБ и РБ у детей: родители больных раннего возраста чаще обращались к педиатру в среднем на 3–4-й день болезни, тогда как родители детей старше

Таблица 1 / Table 1

Факторы медико-социального риска у детей при различных вариантах бронхита
 Medical and social risk factors in children with various forms of bronchitis

Анамнестические данные / Life record	Острый бронхит / Acute bronchitis	Острый обструктивный бронхит / Obstructive acute bronchitis	Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis
<i>Социальный анамнез / Social history</i>			
Полная семья / Two-parent family	70%	80%	35%
Удовлетворительные жилищно-бытовые условия / Satisfactory living conditions	89%	84%	74%
Пассивное курение в жилом помещении / Passive smoking indoors	9%	31%	56%
Раннее начало посещения детского сада (с 1,5 года) / Early start of nursery (from 1.5 years old)	10%	6%	49%
<i>Особенности внутриутробного периода и раннего детства / Antenatal period and infancy</i>			
Наследственный анамнез / Hereditary history	Не отягощен / Unremarkable	Отягощен у 75% по аллергической патологии / Positive for allergies in 75%	Отягощен у 28% по бронхолегочной патологии / Positive for bronchopulmonary conditions in 28%
Неблагоприятное течение беременности и родов / Complicated pregnancy and labour	35%	37%	72% (угроза прерывания беременности, экстрагенитальная патология, гестозы, слабость родовой деятельности, асфиксия плода в родах и др. / threatened miscarriage, extragenital pathology, gestational toxicosis, poor uterine contraction strength, intrauterine asphyxia, etc.)
Физическое развитие при рождении / Physical fitness at birth	Нормосомия, нормотрофия у 94% / Normal in 94%	Нормосомия, нормотрофия у 97% / Normal in 97%	Задержка внутриутробного развития у 20% / Intrauterine growth retardation in 20%
Течение раннего неонатального периода / Early neonatal period	Физиологичное у 80% / Physiological values in 80%	Физиологичное у 94% / Physiological values in 94%	У 50% были пограничные состояния, перинатальная патология центральной нервной системы, внутриутробное инфицирование / 50% had borderline states, perinatal CNS pathology, intrauterine infections
Грудное вскармливание / Breastfeeding	60% — до года и более / 60% — 1 year+	70% — до 6 мес, 40% — до 1 года / 70% — not more than 6 months, 40% — up to 1 year	Грудное вскармливание до 3–6 мес — 50%, искусственное с рождения — 18%, неправильное и раннее введение прикорма — 21% / Breastfeeding up to 3–6 months — 50%, bottle feeding from birth — 18%, incorrect and early introduction supplemental feeding — 21%
Первое острое респираторное заболевание / First acute respiratory disease	7–10 мес (в форме ринита, фарингита) / 7–10 months (rhinitis, pharyngitis)	3–5 мес (в форме ринита, фарингита) / 3–5 months (rhinitis, pharyngitis)	До 3 мес — 40%, до 6 мес — 85% (в форме бронхита, пневмонии — 45% случаев) / Up to 3 months — 40%, up to 6 months — 85% (bronchitis, pneumonia — 45% of cases)

7 лет — на 2–3-й неделе от начала заболевания. Эти пациенты успевали получить амбулаторно по назначению врача один и более курс антибактериальных препаратов.

Дети с ООБ, как правило, поступали в стационар в первые дни от начала заболевания ввиду тяжести состояния из-за бронхообструктивного синдрома (БОС).

В целом состояние наблюдаемых пациентов в подавляющем большинстве случаев оценивалось как среднетяжелое за счет респираторного синдрома и умеренно выраженной интоксикации, лишь в 5% случаев оно было тяжелым (у детей раннего возраста), главным образом вследствие БОС.

Проявления БОС купировались на 3–5-е сутки, а нормализация общего состояния и физикальных данных наступала при ОБ к 5–7-му дню наблюдения, при РБ — к 8–10-му дню.

Данные лабораторно-инструментальных исследований демонстрировали умеренный характер воспалительной реакции у 70% детей с ОБ (простым и обструктивным), тогда как у детей с РБ она преимущественно либо была незначительной, либо практически отсутствовала. Рентгенографически регистрировались признаки усиления бронхолегочного рисунка, а в случаях ООБ у 60% больных — повышенная прозрачность легочных полей. При оценке ФВД у пациентов с РБ значимые нарушения отсутствовали.

Для изучения состояния антиоксидантной защиты и активности процессов СРО при различных клинических вариантах течения бронхита у детей, а также для характеристики состояния клеточных мембран нами проведено исследование ионно-транспортной функции клеточных мембран по показателям максимальной скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ через мембрану эритроцита. Для учета популяционного распределения признака в ряду использовали квартильный анализ скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ. Границы квартилей были определены по данным детей группы сравнения: для I квартиля — 63–165, для II — 166–216, для III — 217–259, для IV — 260–464 мкМ Li. Средний показатель здоровых детей — 210 ± 10 мкМ Li. У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировалось увеличение скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ, среднее значение ее при ОБ было $232 \pm 7,0$ ($p < 0,05$), у больных с ООБ — $269 \pm 10,0$ ($p < 0,05$), РБ — $328 \pm 11,0$ мкМ Li ($p < 0,01$). Квартили скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ у участников исследования представлены в таблице 2.

Таким образом, ОБ чаще выявлялся у детей со скоростью $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ II квартиля (166–216 мкМ Li), у детей с ООБ — III квартиля (217–259 мкМ Li), а РБ — IV квартиля (260–464 мкМ Li).

Следует отметить, что высокая скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, регистрировалась при нарушении функционирования мембраны клеток [4–7]. В таких случаях фиксируется надпороговая концентрация свободного цитоплазматического Ca^{2+} , являющаяся маркером недостаточности механизма мембран-

ной регуляции свободного Ca^{2+} в цитоплазме, что рассматривается как ключевое звено мембранной концепции патогенеза развития заболеваний.

При этом подобные нарушения обнаруживаются в клетках как возбудимого, так и невозбудимого типа (гладкомышечных, тромбоцитах, эритроцитах, синапсосомах, кардиомиоцитах, лимфоцитах, адипоцитах, фибробластах, эпителии слюнных желез и т. д.), т. е. имеют глобальный характер [4–6, 8].

Таким образом, можно предположить, что генетически обусловленный избыток цитоплазматического Ca^{2+} , исходно наблюдающийся у детей с высокой скоростью $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ (величинами IV квартиля), указывает на предрасположенность пациентов к формированию бронхиальной гиперреактивности, одного из существенных механизмов рецидивирования воспаления в бронхах, с возможным развитием в дальнейшем у них бронхиальной астмы.

Одним из специальных методов нашего исследования было изучение функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов по показателям биоцидности методом реактивной спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой ХЛ. Показатели спонтанной ХЛ (СХЛ) у детей с бронхитами в остром периоде были существенно повышены по сравнению с таковыми у условно здоровых детей: $1135,37 \pm 44,1$ имп/мин против $736,37 \pm 45,2$ имп/мин ($p < 0,001$).

При индивидуальном анализе СХЛ мы отметили ее высокую вариабельность — от 500 до 2500 имп/мин. При этом у 35% больных уровень СХЛ находился в пределах контрольных величин, в остальных случаях он был существенно повышен, достигая у отдельных пациентов максимальных значений.

С учетом полученных данных можно предполагать, что у 65% больных бронхитом заболевание обусловлено вирусно-бактериальной ассоциацией или бактериями, поскольку известно, что активация СХЛ происходит на фоне бактериальной стимуляции. Нормальный или несколько сниженный уровень СХЛ у остальных детей, напротив, указывает, по-видимому, на вирусную природу заболевания.

При клиническом выздоровлении уровень СХЛ во всех группах снижался более чем в 2 раза (в среднем до $668,16 \pm 40,29$ имп/мин) и существенно не отличался от такового у условно здоровых детей ($p > 0,05$).

Наибольший интерес представляли результаты исследования показателей индуцированной люминол-зависимой ХЛ (ИХЛ), которые были четко взаимосвязаны с формой бронхита. При остром процессе в бронхах уровень ИХЛ независимо от фазы заболевания практически не менялся по отношению к норме ($137,61 \pm 22,3$ имп/мин/1000 ПМНЛ). При ООБ в начале заболевания регистрировалась значительная активация ИХЛ (до $208,98 \pm 7,6$ имп/мин/100 ПМНЛ) с последующей нормализацией при клиническом выздоровлении.

Таблица 2 / Table 2

Квартили скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у обследованных детей, n (%)
Quartiles of $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -exchange transport rate in examined children, n (%)

Группы / Groups	I квартиль / I quartile	II квартиль / II quartile	III квартиль / III quartile	IV квартиль / IV quartile
Острый бронхит / Acute bronchitis (n = 91)	5 (5,5)	46 (50,5)	30 (33,0)	10 (11,0)
Острый обструктивный бронхит / Obstructive acute bronchitis (n = 32)	3 (9,4)	7 (21,9)	13 (40,6)	9 (28,1)
Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis (n = 114)	10 (8,8)	12 (10,5)	27 (23,7)	65 (57,0)

У больных с РБ продукция активных форм кислорода в индуцированном тесте ХЛ носила менее выраженный характер, и показатель ее в разгар заболевания составил лишь $107,06 \pm 26,42$ имп/мин/1000 ПМНЛ, а при клиническом выздоровлении отмечалась еще более значительная депрессия ИХЛ — до $66,41 \pm 8,9$ имп/мин/100 ПМНЛ ($p < 0,001$ при сравнении со здоровыми детьми) (рис.). Подобная динамика ИХЛ у больных РБ может быть расценена как снижение потенциальных ресурсов биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, иными словами, адаптационных резервов.

Кроме процессов СРО, протекающих внутриклеточно, по параметрам ХЛ, мы изучили данный механизм на внеклеточном уровне в сыворотке крови.

Средняя концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови у детей группы сравнения составила $0,72 \pm 0,04$ мкМ/л. Индивидуальные показатели МДА варьировали от 0,08 до 1,26 мкМ/л. При этом у подавляющего большинства детей (84%) наблюдался уровень МДА 0,84 мкМ/л, в связи с чем он был принят нами за пограничный.

Хотя в остром периоде болезни при всех вариантах течения бронхита отмечено значимое повышение уровня МДА, однако наибольшая концентрация его регистрировалась у пациентов с РБ, она существенно отличалась не только от показателей детей группы сравнения, но и от значений у больных с ОБ и ООБ (табл. 3).

При ОБ средний показатель МДА при выздоровлении существенно не изменялся ($p > 0,05$). У детей с рецидивирующим вариантом течения процесса при стабилизации клинической симптоматики зарегистрировано нарастание концентрации МДА до $3,72 \pm 0,08$ мкМ/л ($p < 0,05$). Следовательно, процессы активации ПОЛ носят стойкий и выраженный характер и на момент клинического выздоровления полностью не купируются.

В динамике болезни мы оценивали состояние детей в зависимости от клинической формы бронхита по данным суммарной АОА и активности ЦП. Так, у больных ОБ показатели суммарной АОА восстанавливались до $39,9 \pm 0,59\%$ ($p < 0,05$), хотя еще не достигали контрольных величин ($42,39 \pm 0,49\%$).

Рис. Показатели индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов при остром (ОБ), остром обструктивном (ООБ), рецидивирующем (РБ) бронхитах.

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

** Отличия от исходных показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

Fig. Induced chemiluminescence of polymorphonuclear leukocytes in acute (AB), obstructive acute (OAB), and recurrent (RB) bronchitis.

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

** Statistically significant differences vs. initial parameters ($p < 0.001$).

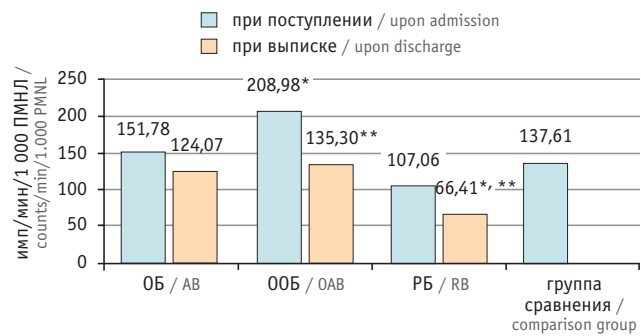


Таблица 3 / Table 3

Показатели малонового диальдегида (МДА), суммарной антиокислительной активности сыворотки (АОА), церулоплазмينا (ЦП) в зависимости от варианта течения бронхита и стадии заболевания

Malondialdehyde (MDA), cumulative plasma antioxidant activity (AOA), and ceruleoplasmin (CP) depending on the type of bronchitis and disease stage

Показатели / Parameter	Острый бронхит / Acute bronchitis	Острый обструктивный бронхит / Obstructive acute bronchitis	Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis	Группа сравнения / Comparison group
МДА при поступлении, мкМ/л / MDA upon admission, $\mu\text{mol/L}$	$1,99 \pm 0,14^*$	$2,18 \pm 0,05^*$	$3,08 \pm 0,16^*$	$0,72 \pm 0,04$
МДА при выписке, мкМ/л / MDA upon discharge, $\mu\text{mol/L}$	$1,87 \pm 0,18^{**}$	$2,64 \pm 0,07^*$	$3,72 \pm 0,08^{***}$	
АОА при поступлении / AOA upon admission, %	$37,86 \pm 0,63^{**}$	$35,40 \pm 0,51^{**}$	$33,30 \pm 0,50^*$	$42,39 \pm 0,49$
АОА при выписке / AOA upon discharge, %	$39,9 \pm 0,59^{**}, ***$	$35,09 \pm 0,58^{**}$	$29,40 \pm 0,78^*, ***$	
ЦП при поступлении, мг% / CP upon admission, mg%	$64,17 \pm 0,45^{**}$	$62,53 \pm 0,68^*$	$60,20 \pm 0,52^{**}$	$66,58 \pm 0,99$
ЦП при выписке, мг% / CP upon discharge, mg%	$64,98 \pm 0,43^{**}$	$61,91 \pm 0,66^*$	$57,83 \pm 0,41^*, ***$	

Примечания.

- Отличия от группы сравнения статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (**) — $p < 0,05$.
- Отличия от исходных показателей статистически значимы: (***) — $p < 0,05$.

Note.

- Differences vs. comparison group are statistically significant: (*) — $p < 0.001$; (**) — $p < 0.05$.
- Differences vs. initial values are statistically significant: (***) — $p < 0.05$.

Уровень ЦП также повышался до $64,98 \pm 0,43$ мг%, но еще значимо не отличался от исходного значения в этой группе.

При ООБ суммарная АОА не достигала максимума. Средний показатель ее практически не изменялся ($p > 0,05$).

У больных РБ показатели суммарной АОА не только не приближались к норме, но даже существенно снизились ($p < 0,05$), что сочеталось с одновременным падением концентрации ЦП сыворотки крови с $60,20 \pm 0,52$ мг% до $57,83 \pm 0,41$ мг% ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о значительном истощении антиоксидантного потенциала в процессе воспалительного поражения бронхов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Суммируя результаты проведенного исследования, необходимо отметить, что продукция активных форм кислорода существенно варьировала в зависимости от клинического варианта бронхита у детей. Так, при остром воспалительном процессе, регистрируемом у пациентов с ОБ, возможности компенсации нейтрофилов сохранены: при развитии воспаления в ответ на стимуляцию инфекционным антигеном способность их к его элиминации повышается, что подтверждается умеренным ростом ИХЛ на пике клинической картины заболевания и возвращении показателей практически к норме при выздоровлении.

Воспалительный процесс в бронхах на фоне аллергически измененной реактивности у пациентов клинически характеризовался развитием БОС (ООБ), а в лабораторных данных

отмечалось более значимое повышение показателей ХЛ нейтрофилов, что можно объяснить интенсивной продукцией интермедиатов кислорода у детей.

Однако самые существенные изменения нами отмечены у пациентов с РБ, у них функциональные возможности нейтрофилов находились в состоянии крайнего напряжения и истощения резервных ресурсов, что характеризовалось снижением ИХЛ в разгар заболевания с последующей депрессией ее при купировании клинических проявлений.

Анализ показателей внутриклеточных и внеклеточных процессов СРО у обследованных детей выявил существенное повышение содержания конечных токсических продуктов перекисидации в течение всего заболевания. Стабильно высокий уровень МДА к моменту купирования клинических проявлений болезни сочетался с повышенным уровнем токсических продуктов ПОЛ, что характеризовало депрессию. Финалом этого патогенетического каскада становится дисбаланс уже внутриклеточных механизмов, что четко видно по показателям ХЛ нейтрофильных гранулоцитов и $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стойкость и интенсивность мембранных нарушений и метаболических сдвигов у детей с бронхитами имеют высокую значимость в патогенезе рецидивирующего воспалительного процесса в бронхах и могут служить критериями прогноза течения заболевания, определять тактику терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: Боргес; 2019. 300 с. [Tatochenko V.K. Respiratory diseases in children: a practical guidance. M.: Borges; 2019. 300 p. (in Russian)]
2. Сухорукова Д.Н., Кузнецова Т.А. Эпидемиология острого бронхита и бронхиолита у детей. Евразийский Союз ученых. 2016; 32: 19–21. [Sukhorukova D.N., Kuznetsova T.A. Epidemiology of acute bronchitis and bronchiolitis in children. Eurasian Union of Scientists. 2016; 32: 19–21. (in Russian)]
3. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Мошкова А.В. Особенности бронхитов в сочетании с различной патологией у детей раннего возраста. Лечащий врач. 2021; 1(24): 16–19. [Chemodanov V.V., Krasnova E.E., Moshkova A.V. Features of bronchitis in combination with various pathologies in young children. Lechaschi Vrach. 2021; 1(24): 16–19. (in Russian)]. DOI: 10.26295/OS.2021.89.43.003
4. Макаров М.А., Ослопов В.Н., Ганеева К.И. К вопросу об использовании величины скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита в качестве прогностического маркера заболеваемости артериальной гипертензией и смертности: опыт 25-летнего когортного исследования. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(5): 839–46. [Makarov M.A., Osloпов V.N., Ganeeva K.I. To the issue of the use of sodium-lithium countertransport rate in red cell membrane as a prognostic marker of arterial hypertension morbidity and mortality: an experience of 25-year follow up cohort study. Kazan Medical Journal. 2018; 99(5): 839–46. (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2018-839
5. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Значимость структурно-функционального состояния мембран в патогенезе рассеянного склероза. Академический журнал Западной Сибири. 2019; 15(1): 42–4. [Kicherova O.A., Reikher L.I. The significance of the structural and functional state of membranes in the pathogenesis of multiple sclerosis. Academic Journal of Western Siberia. 2019; 15(1): 42–4. (in Russian)]
6. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. Проблемы репродукции. 2020; 26(3): 23–30. [Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms. Russian Journal of Human Reproduction. 2020; 26(3): 23–30. (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro20202603123.

7. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П. и др. Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей: монография. Казань: ИД «МеДДок»; 2018. 144 с. [Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Bulatov V.P. et al. Membrane and metabolic mechanisms in pathogenesis of respiratory diseases in children: a monograph. Kazan: MeDDoc Publishing House; 2018. 144 p. (in Russian)]
8. Zhou D.R., Eid R., Boucher E. et al. Stress is an agonist for the induction of programmed cell death: a review. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 2019; 1866(4): 699–712. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.12.001
9. Vitiello G., Serpe L., Blázquez-Castro A. Editorial: the role of reactive oxygen species in chemical and biochemical processes. Front. Chem. 2021; 9: 642523. DOI: 10.3389/fchem.2021.642523
10. Науширванов О.Р., Нигматуллин Р.Х., Кутуев З.З. и др. Свободно-радикальное окисление, иммунологическая реактивность и их взаимосвязи при внебольничной пневмонии. Вестник современной клинической медицины. 2020; 13(6): 28–32. [Naushirvanov O.R., Nigmatullin R.Kh., Kutuev Z.Z. et al. Free radical oxidation, immunological reactivity and their interrelation in community-acquired pneumonia. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13(6): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).28-32
11. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободно-радикальное окисление: взгляд патофизиолога. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16(4): 16–29. [Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16(4): 16–29. (in Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
12. Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Самороднова Е.А. и др. Индикаторная роль показателей мембранолиза в прогнозе течения неосложненной внебольничной пневмонии у детей школьного возраста. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(4): 606–10. [Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Samorodnova E.A. et al. Indicative role of membranolysis markers in the prognosis of uncomplicated community-acquired pneumonia in children of school age. Kazan Medical Journal. 2018; 99(4): 606–10. (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2018-606
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Острый бронхит у детей. Клинические рекомендации. М.; 2016. 18 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al. acute bronchitis in children. Clinical guidelines. M.; 2016. 18 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 13.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.09.2021

Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад

И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова, Е.А. Горева

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ микробиоты нижних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от тяжести, периода заболевания и воспалительного фенотипа, а также сравнить полученные данные по спектру микробиоты с результатами исследования, полученными 20 лет назад.

Дизайн: исследование организовано по типу поперечного среза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 66 детей с БА в возрасте от 6 до 18 лет. Микробиоту бронхиального дерева каждого участника изучали путем бактериологического исследования образцов индуцированной мокроты, некоторым детям проводили цитологическое исследование индуцированной мокроты (n = 36).

Статистический анализ полученных результатов выполняли при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Оценку различий между группами по качественным признакам проводили с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Преобладающей флорой нижних дыхательных путей у детей с БА явились бактерии рода *Streptococcus* (66,7%), *Staphylococcus* (33,3%) и *Neisseria* (30,3%). Не было выявлено значимых различий в спектре микрофлоры бронхиального дерева в зависимости от периода (обострения/ремиссии) и тяжести течения заболевания.

При анализе спектра микробиоты в зависимости от воспалительного фенотипа было выявлено, что во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25% случаев — *Streptococcus pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0%), в частности *Staphylococcus aureus* (62,5%).

При анализе спектра микрофлоры во временном аспекте оказалось, что 20 лет назад в 41,2% образцов мокроты роста микрофлоры не было. Значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и, в частности, *Str. pneumoniae*, бактерии рода *Staphylococcus* высевались с такой же частотой, как и сейчас.

Заключение. Взаимосвязь между БА и микробиотой дыхательных путей является сложной и неоднозначной. Выявленные закономерности показывают, что степень тяжести БА и период заболевания не влияют на спектр микрофлоры, однако были выявлены статистически значимые различия в зависимости от воспалительного фенотипа.

Поскольку фенотипы астмы представляют собой иммунологические и физико-химические особенности слизистой оболочки нижних дыхательных путей, то, возможно, благодаря этому они избирательно влияют на рост микробов в просвете дыхательных путей, а также на их биогеографию, что, в свою очередь, определяет течение БА и ответ на проводимую терапию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микробиота дыхательных путей, воспалительный фенотип, дети.

Вклад авторов: Фёдоров И.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, утверждение рукописи для публикации; Рыбакова О.Г., Горева Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г., Горева Е.А. Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 25–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-25-30

Microbiota of Bronchial Tree in Children with Bronchial Asthma: today and 20 years ago

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, E.A. Goreva

South Ural State Medical University; 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Study Objective: To analyze the microbiota of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma, depending on the severity, period of the disease and inflammatory phenotype, as well as to compare the obtained data on the microbiota with the data obtained two decades ago.

Study Design: The study is organized in a cross-sectional manner.

Materials and Methods. The study involved 66 children with bronchial asthma aged 6 to 18 years old. All participants had their microbiota of the bronchial tree studied by bacteriological examination of induced sputum samples; in some children, the cytology of induced sputum was analyzed (n = 36).

Фёдоров Игорь Анатольевич (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. <https://orcid.org/0000-0002-2239-0121>. E-mail: ifedorov@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Рылеева, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. <https://orcid.org/0000-0002-6699-8243>. E-mail: gallo53@mail.ru

Горева Елена Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии им. Н.С. Тюринной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 5352-8498. E-mail: drgoreva@yandex.ru



Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. Intergroup differences in qualitative parameters were evaluated using χ^2 and Fisher's exact test. Statistically significant changes were are $p < 0.05$.

Study Results. The predominant flora of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma was *Streptococcus* spp. (66.7%), *Staphylococcus* spp. (33.3%) and *Neisseria* spp. (30.3%). There were no significant differences in the spectrum of the microflora of the bronchial tree depending on the period (exacerbation/remission) and the severity of the disease.

When analysing the spectrum of the microbiota depending on the inflammatory phenotype, it was found that all sputum samples from patients with neutrophilic inflammatory phenotype were inoculated with *Streptococcus* spp., and in 25% of cases it was *Streptococcus pneumoniae*. In patients with an eosinophilic inflammatory phenotype, most common was *Staphylococcus* spp. (75.0%), in particular *Staphylococcus aureus* (62.5%).

When analysing the spectrum of microflora in a temporal aspect, it turned out that 20 years ago 41.2% of sputum samples did not demonstrate microflora growth. The growth of *Streptococcus* spp. and, in particular, *Streptococcus pneumoniae*, was significantly less frequent, *Staphylococcus* spp. were shown with the same frequency as now.

Conclusion. The relationship between bronchial asthma and airway microbiota is complex and controversial. The revealed patterns show that the severity of bronchial asthma and the period of the disease do not affect the spectrum of microflora; however, statistically significant differences were found depending on the inflammatory phenotype.

Since asthma phenotypes are immunological and physical-chemical characteristics of the mucous membrane of lower respiratory tract, this may be the reason for their selective impact of the microbial growth in respiratory tract, and on their biogeography, thus impacting the course and management of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, respiratory tract microbiota, inflammatory phenotype, children.

Contributions: Fedorov, I.A. — study design, obtaining data for analysis, approval of the manuscript for publication; Rybakova, O.G. and Goreva, E.A. — review of thematic publications, statistical data analysis, text of the article.

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

For citation: Fedorov I.A., Rybakova O.G., Goreva E.A. Microbiota of Bronchial Tree in Children with Bronchial Asthma: today and 20 years ago. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 25–30. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-25-30

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет направлены на глубинное изучение микробиома различных областей тела человека [1–3]. Нижние дыхательные пути здоровых людей не только нестерильны, но и характеризуются собственным, уникальным по составу сообществом микроорганизмов, отличным от микробиоты других областей организма человека. Группы микроорганизмов, населяющих нас, играют важную роль в поддержании здоровья: формируют локальный и системный иммунитет, препятствуют патологической колонизации условно-патогенной и патогенной флорами.

Определение биогеографии бактериальных популяций, а также их количественная и видовая идентификация в среде обитания являются одним из приоритетных направлений для понимания взаимоотношений между бактериями и организмом-хозяином в норме и при развитии патологии [1–3]. По данным уже проведенных исследований, наиболее часто встречающимися микроорганизмами, колонизирующими бронхиальное дерево у здоровых добровольцев, являются бактерии рода *Streptococcus*, *Rothia*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Proteus*, *Haemophilus* [4–7].

Что касается пациентов с бронхиальной астмой (БА), то, по данным разных исследователей, в составе флоры у них преобладают *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Actinomyces*, *Campylobacter* и *Leptotrichia* [8–11]. На первый взгляд, спектр бактерий и у здорового человека и у пациента с БА примерно одинаковый. Поэтому остаются открытыми вопросы: как меняется микробиота при БА? что первично, а что вторично? микрофлора ли приводит к изменениям в слизистой оболочке бронхиального дерева, или формирование определенного воспалительного фенотипа служит изменению спектра и количества популяций микроорганизмов?

Цель исследования: провести анализ микробиоты нижних дыхательных путей у детей с БА в зависимости от тяжести, периода заболевания и воспалительного фенотипа, а также сравнить полученные данные по спектру микробиоты с результатами исследования, полученными 20 лет назад.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2020 году, в нем приняли участие 66 детей с БА в возрасте от 6 до 18 лет: легкая БА — 38 пациентов, среднетяжелая БА — 12 пациентов, тяжелая БА — 16 пациентов. Дети находились на обследовании в аллергологическом отделении ГАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинска. Изучение микробиоты респираторного тракта всех участников проводили путем бактериологического исследования образцов индуцированной мокроты [12]. У некоторых детей ($n = 36$) в зависимости от клеточного состава мокроты были определены воспалительные фенотипы [12].

Критерии исключения: перенесенная в течение предшествующего месяца респираторная инфекция, прием антибактериальных препаратов в течение 3 предшествующих исследованию месяцев.

Анализ полученных результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Оценку различий между группами по качественным признакам выполняли с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

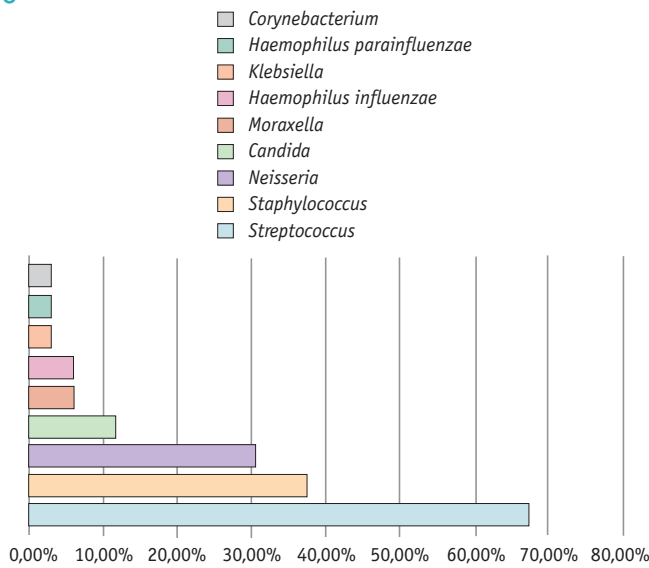
РЕЗУЛЬТАТЫ

При бактериологическом исследовании индуцированной мокроты у детей с БА были выявлены представители рода грибов и 9 родов бактерий. Среди всех выявленных микроорганизмов преобладали бактерии рода *Streptococcus* (66,7%), *Staphylococcus* (33,3%) и *Neisseria* (30,3%). Практически у каждого пациента обнаруживались бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. Спектр микробиоты дыхательных путей у детей с БА представлен на рисунке.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ микробиоты респираторного тракта в зависимости от тяжести БА, данные которого представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, при легкой БА и тяжелой БА часто определялись бактерии рода *Streptococcus* и *Staphylococcus* в отличие от случаев среднетяжелой БА.

Рис. Спектр микробиоты нижних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой
Fig. Lower respiratory tract microbiota in children with bronchial asthma



Из таблицы 2 видно, что значимых различий в частоте выявляемости бактерий и их спектра в разные периоды заболевания не было.

В исследовании был проведен цитологический анализ индуцированной мокроты некоторых детей (n = 36). В соответствии с воспалительным фенотипом пациенты с БА были разделены на подгруппы (табл. 3). За основу деления на фенотипы были взяты данные J.L. Simpson и соавт.: эозинофильный

воспалительный фенотип (эозинофилы > 1% в индуцированной мокроте), нейтрофильный воспалительный фенотип (нейтрофилы > 61%), малогранулоцитарный воспалительный фенотип (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) [13].

Как видно из таблицы 3, во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25% случаев — *Str. pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще, чем у детей с нейтрофильным и малогранулоцитарным воспалительными фенотипами, высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0%), в частности *Staphylococcus aureus* (62,5%). У детей с эозинофильным воспалительным фенотипом при бактериологическом исследовании мокроты во всех образцах выявлялись ассоциации бактерий (2 или 3 представителя бактериальной флоры).

Полученные данные актуальны, так как в детском возрасте преобладающим фенотипом БА является именно эозинофильный [14–17]. Результаты исследования согласуются с данными некоторых иностранных ученых, отмечающих связь между микробиотой нижних дыхательных путей и воспалительным фенотипом БА [18–21].

Воспалительный фенотип влиял на частоту встречаемости патогенных бактерий и их распространенность в нижних дыхательных путях. Различия в составе микрофлоры нижних дыхательных путей могут оказывать влияние на антимикробную терапию и чувствительность к стероидной терапии, а также повышать риск возникновения микробно-воспалительных заболеваний легких [18–21].

Двадцать лет назад коллектив кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной проводил подобное исследование по определению спектра микрофлоры у детей со средне-тяжелой и тяжелой БА [22]. Нам представилась возможность

Таблица 1 / Table 1

Распределение микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести заболевания
Respiratory tract microbiota distribution in children with bronchial asthma (BA) depending on the severity of disease

Микрофлора / Microflora	Легкая БА / Mild BA (n = 38)		Среднетяжелая БА / Moderate BA (n = 12)		Тяжелая БА / Severe BA (n = 16)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	4	10,5	2	16,7	2	12,5	P > 0,05
Положительный рост / Growth	34	89,5	10	83,3	14	87,5	P > 0,05
В том числе / Including							
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	26	68,4	4	33,3	14	87,5	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	26,3	–	–	4	25,0	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	36,8	–	–	8	50,0	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i> / <i>Neisseria</i> spp.	10	26,3	6	50,0	4	25,0	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	10,5	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	5,3	2	16,7	–	–	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	–	–	2	12,5	P > 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	5,3	2	16,7	–	–	P > 0,05
<i>Corynebacterium</i>	2	5,3	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	6	15,8	2	16,7	–	–	P > 0,05

Особенности микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от периода заболевания

Respiratory tract microbiota in children with bronchial asthma (BA) depending on the period of disease

Микрофлора / Microflora	Обострение БА / BA exacerbation (n = 20)		БА вне обострения / BA remission (n = 46)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	2	10,0	6	13,0	P > 0,05
Положительный рост / Growth	18	90,0	40	87,0	P > 0,05
<i>В том числе / Including</i>					
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	14	70,0	30	65,2	P > 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	10,0	12	26,1	P > 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	30,0	16	34,8	P > 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i> / <i>Neisseria</i> spp.	8	40,0	12	26,1	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	–	–	4	8,7	P > 0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	–	4	8,7	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	10,0	–	–	P > 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	–	–	2	4,3	P > 0,05
<i>Corynebacterium</i>	–	–	2	4,3	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	2	10,0	6	13,0	P > 0,05

Распределение микрофлоры в зависимости от воспалительного фенотипа у детей с бронхиальной астмой

Microflora distribution depending on an inflammatory phenotype in children with bronchial asthma

Микрофлора / Microflora	Эозинофильный фенотип / Eosinophilic phenotype (n = 16)		Нейтрофильный фенотип / Neutrophilic phenotype (n = 16)		Малогранулоцитарный фенотип / Granulocytic phenotype (n = 4)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	–	–	–	–	2	50,0	P _{I-III} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
Положительный рост / Growth	16	100,0	16	100,0	2	50,0	P _{I-III} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
<i>В том числе / Including</i>							
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	12	75,0	16	100,0	2	50,0	P _{II-III} < 0,05
<i>В том числе / Including</i>							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–	4	25,0	–	–	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
Бактерии рода <i>Staphylococcus</i> / <i>Staphylococcus</i> spp.	12	75,0	4	25,0	–	–	P _{I-II} < 0,05 P _{I-III} < 0,05
<i>В том числе / Including</i>							
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	62,5	4	25,0	–	–	P _{I-II} < 0,05 P _{I-III} < 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i> / <i>Neisseria</i> spp.	8	50,0	12	75,0	2	50,0	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	12,5	2	12,5	–	–	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05
Бактерии рода <i>Corynebacterium</i> / <i>Corynebacterium</i> spp.	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05

Микробиом респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) во временном аспекте
Respiratory tract microbiota in children with bronchial asthma (BA) on a temporal aspect

Микрофлора / Microflora	БА, 2000 год / BA, 2000 (n = 97)		БА, 2020 год / BA, 2020 (n = 66)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	40	41,2	8	12,1	p < 0,05
Положительный рост / Growth	57	58,8	58	87,9	p < 0,05
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	14	14,4	22	33,3	p < 0,05
<i>В том числе / Including</i>					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2,1	14	21,2	p < 0,05
Бактерии рода <i>Staphylococcus</i> / <i>Staphylococcus</i> spp.	19	19,6	24	36,4	P < 0,05
<i>В том числе / Including</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	9,3	22	33,3	p < 0,05
<i>Candida albicans</i>	12	12,4	8	12,1	P > 0,05
Бактериальные/бактериально- грибковые ассоциации / Bacterial/ bacterial and fungal associations	8	8,2	52	78,8	p < 0,05

сравнить современные данные по микробиоте с полученными ранее (табл. 4).

В представленной таблице обращает на себя внимание, что 20 лет назад в 41,2% образцов мокроты роста микрофлоры не было, значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и, в частности, *Str. pneumoniae*, а также бактерий рода *Staphylococcus* и, в частности, *St. aureus*. Грибы *Candida albicans* высевались с такой же частотой, как и сейчас. Возможно, разница в составе микрофлоры нижних дыхательных путей у детей с БА тогда и сейчас связана с меняющимися условиями окружающей среды и спектром препаратов, используемых при лечении респираторной патологии.

В настоящее время активно продвигается гипотеза эпителиального барьера, в которой говорится, что действие детергентов, табака, озона, выхлопных газов дизельного топлива, наночастиц микропластика, протеазных ферментов аллергенов влияет на целостность эпителиального барьера. Биологические и химические воздействия окружающей среды нарушают физическую целостность барьера, разрушают белки плотных межклеточных соединений, вызывая эпителиальные цитокиновые ответы — синтез IL-25, IL-33 и тимического стромального лимфопоэтина, что еще больше увеличивает проницаемость эпителиального барьера, приводит к хроническому воспалительному процессу на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева и к изменению биогеографии и спектра микробиома [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, преобладающей флорой нижних дыхательных путей у детей с БА явились бактерии рода *Streptococcus* (66,7%), *Staphylococcus* (33,3%) и *Neisseria* (30,3%). Практически у каждого пациента обнаруживались

бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. Не было выявлено значимых отличий в спектре микрофлоры бронхиального дерева в зависимости от периода (обострения/ремиссии) и тяжести течения заболевания.

Однако при анализе спектра микрофлоры в зависимости от воспалительного фенотипа БА были выявлены следующие закономерности: во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25% случаев — *Str. pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще, чем у детей с нейтрофильным и малогранулоцитарным воспалительными фенотипами, высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0%), в частности *St. aureus* (62,5%).


При анализе спектра микрофлоры во временном аспекте оказалось, что 20 лет назад в 41,2% образцах мокроты роста микрофлоры не было, значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и рода *Staphylococcus*, грибы *Candida albicans* высевались с такой же частотой, как и сейчас.

Взаимосвязь между воспалительными фенотипами астмы и микробиотой дыхательных путей является сложной и неоднозначной. Фенотипы астмы определяются иммунологическими и физико-химическими различиями в слизистой оболочке, эпителиальном барьере нижних дыхательных путей, поэтому в зависимости от фенотипа происходит избирательное влияние на рост микробов в просвете дыхательных путей и их расселение. В итоге увеличивается количество определенных респираторных патогенов и/или истощаются комменсальные популяции. Таким образом, дальнейшие исследования в этих направлениях помогут прогнозировать течение заболеваний дыхательных путей, ответ на лечение и риск побочных эффектов от проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В. и др. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач*. 2019; 5: 88–92. [Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V.

et al. The role of respiratory tract microbiome in respiratory health. *Lechaschi Vrach*. 2019; 5: 88–92. (in Russian)]
 2. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Карнаушкина М.А. и др. Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоро-

- вых лиц и больных бронхиальной астмой. Вестник ПAMH. 2014; 3–4: 71–6. [Fedosenko S.V., Ogorodova L.M., Karnauskina M.A. et al. The Airways Microbial Community Composition in Healthy Individuals and Bronchial Asthma Patients. *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.* 2014; 3–4: 71–76. (in Russian)]
3. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15(5): 259–70. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14
 4. Goldman D.L., Chen Z., Shankar V. et al. Lower airway microbiota and mycobacteria in children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(2): 808–11.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.018
 5. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578
 6. Turek E.M., Cox M.J., Hunter M. et al. Airway microbial communities, smoking and asthma in a general population sample. *EBioMedicine.* 2021; 103538. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103538
 7. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat. Immunol.* 2019; 20(10): 1279–90. DOI: 10.1038/s41590-019-0451-9
 8. Sokolowska M., Frei R., Lunjani N. et al. Microbiome and asthma. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 1. DOI: 10.1186/s40733-017-0037-y
 9. Huang Y.J., Nariya S., Harris J. M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(4): 874–84. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.044
 10. Carr T.F., Alkatib R., Kraft M. Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clin. Chest Med.* 2019; 40(1): 87–96. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.10.006
 11. Goleva E., Jackson L.P., Harris J.K. et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(10): 1193–201. DOI: 10.1164/rccm.201304-0775OC
 12. Федоров И.А., Рыбакова О.Г., Степанов О.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. *Человек. Спорт. Медицина.* 2017. 17(1): 28–35. [Fedorov I.A., Rybakova O.G., Stepanov O.G. Diagnosed Bronchial Asthma in Children with Known Episodes of Acute Bronchitis at an Early Age: Evidence Based on Ten Years of Experience. *Human. Sport. Medicine.* 2017; 17(1): 28–35. (in Russian)]. DOI: 10.14529/hsm170103
 13. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J. et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11(1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
 14. Akar-Ghbiril N., Casale T., Custovic A. et al. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(2): 429–40. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.008
 15. Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(1): 37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027
 16. Федоров И.А., Рыбакова О.Г. Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. *Доктор.Ру.* 2019; 5(160): 47–51. [Fedorov I.A., Rybakova O.G. Persistence of the Eosinophilic Phenotype in Preschool Children with Mild Bronchial Asthma. *Doctor.Ru.* 2019; 5(160): 47–51. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51
 17. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 68. DOI: 10.3389/fped.2019.00068
 18. Durack J., Christian L.S., Nariya S. et al. Distinct associations of sputum and oral microbiota with atopic, immunologic, and clinical features in mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(5): 1016–26. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.028
 19. Taylor S.L., Leong L.E.X., Choo J.M. et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(1): 94–103.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.044
 20. Durack J., Lynch S.V., Nariya S. et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(1): 63–75. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.055
 21. Sharma A., Laxman B., Naureckas E.T. et al. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(5): 1214–27.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.025
 22. Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э., Рыбакова О.Г. Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме. *Доктор.Ру.* 2018; 11(155): 57–60. [Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E., Rybakova O.G. Respiratory Tract Microbiota in Children with Severe Bronchial Asthma. *Doctor.Ru.* 2018; 11(155): 57–60. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60
 23. Celebi Sözener Z., Cevhertas L., Nadeau K. et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(6): 1517–28. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.024
 24. Akdis C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21(11): 739–51. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7 

Поступила / Received: 30.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2021



Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком

О.Б. Бахметьева^{1,2}, А.В. Николенко¹, А.Н. Биянов¹, М.А. Пермякова², М.А. Мамунц¹

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

² ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»; Россия, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать имеющуюся информацию о возможном влиянии респираторной поддержки на формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком.

Основные положения. В последнее десятилетие проблема недоношенных детей в связи с внедрением в РФ новых критериев живорождения стала более актуальной. Наиболее частым осложнением недоношенности является БЛД, что связано с морфофункциональной незрелостью глубоко недоношенного ребенка. БЛД страдают около 20% новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 30 недель и массой тела менее 1500 г, более 40% новорожденных с ГВ менее 28 недель. Среди детей с экстремально низкой массой тела (500–999 г) при рождении БЛД развивается у 35–80%, при очень низкой массе тела (1000–1499 г) — у 7–30%. Одной из значимых проблем, усугубляющих состояние недоношенных детей, также является функционирование гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП), частота встречаемости которого находится в обратной зависимости от ГВ.

Заключение. Проведенные исследования демонстрируют взаимосвязь между наличием ОАП и развитием БЛД. Требуется уточнения влияние искусственной вентиляции легких на гемодинамическую значимость ОАП и формирование БЛД.

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, режимы респираторной поддержки, открытый артериальный проток.

Вклад авторов: Бахметьева О.Б. — сбор материала, написание текста статьи; Николенко А.В. — разработка концепции обзора; Биянов А.Н. — оформление статьи; Пермякова М.А. — сбор материала; Мамунц М.А. — утверждение статьи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бахметьева О.Б., Николенко А.В., Биянов А.Н., Пермякова М.А., Мамунц М.А. Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 31–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34

The Role of Respiratory Support in Bronchopulmonary Dysplasia Development in Extremely Premature Children with Functional Ductus Arteriosus

O.B. Bakhmetieva^{1,2}, A.V. Nikolenko¹, A.N. Biyanov¹, M.A. Permyakova², M.A. Mamunts¹

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990

² Perm Regional Clinical Hospital; 33 Marshal Zhukov Str., Perm, Russian Federation 614013

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the available information on the potential impact from respiratory support on bronchopulmonary dysplasia (BPD) development in extremely premature children with functional ductus arteriosus.

Key Points. In recent decade, the problem of premature children has become very acute as a result of introduction of the new live birth criteria. The most common complication of a premature birth is BPD because of the morphofunctional immaturity of an extremely premature

Бахметьева Оксана Борисовна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра ГБУЗ ПК ПККБ. 614013, Россия, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, д. 33. <http://orcid.org/0000-0003-2343-3602>. E-mail: oks_rean@mail.ru

Николенко Андрей Валентинович — к. м. н, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 5239-1390.

Биянов Алексей Николаевич — к. м. н, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 9900-5410. <http://orcid.org/0000-0002-9314-3558>. E-mail: big-1279@yandex.ru

Пермякова Мария Алексеевна — заведующая отделением катамнеза ГБУЗ ПК ПККБ. 614013, Россия, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, д. 33. <http://orcid.org/0000-0003-2228-1889>. E-mail: masha.permiakova@yandex.ru

Мамунц Мария Алексеевна — к. м. н, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 2767-6700 <https://orcid.org/0000-0001-5326-6740>. E-mail: mamunc@mail.ru



child. BPD is diagnosed in approximately 20% of newborns with the gestational age (GA) of less than 30 weeks and body weight of less than 1,500g; and in over 40% of newborns with GA of less than 28 weeks. Children with extremely low body weight (500–999g) and low body weight (1,000–1,499g) at birth have BPD in 35–80%, and 7–30% of cases, respectively. One problem aggravating the condition of premature children is a haemodynamically functional patent ductus arteriosus (PDA), the prevalence of which is in inverse relation to GA.

Conclusion. The studies demonstrate the correlation between PDA and BPD development. The impact of artificial pulmonary ventilation on the haemodynamical significance of PDA and BPD development needs further evaluation.

Keywords: premature children, bronchopulmonary dysplasia, respiratory support, patent ductus arteriosus.

Contributions: Bakhmetieva, O.B. — material collection, text of the article; [Nikolenko, A.V.] — review design; Biyanov, A.N. — text preparation; Permyakova, M.A. — material collection; Mamunts, M.A. — approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Bakhmetieva O.B., [Nikolenko A.V.], Biyanov A.N., Permyakova M.A., Mamunts M.A. The Role of Respiratory Support in Bronchopulmonary Dysplasia Development in Extremely Premature Children with Functional Ductus Arteriosus. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 31–34. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34

Актуальность проблемы недоношенных детей возрастает с каждым днем в связи с внедрением новых высоких технологий по оказанию помощи таким детям, а также накоплением опыта выхаживания младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Основная задача перинатальной медицины — не просто снизить младенческую смертность, но и улучшить здоровье плода и новорожденного. В РФ число преждевременных родов остается стабильным год от года (около 8% от всех рожденных детей), удельный вес новорожденных с ЭНМТ составляет 0,2%, с очень низкой массой тела (ОНМТ) — 0,8%.

Осложнения, которые возникли в результате преждевременных родов, являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Следует отметить, что смертность недоношенных детей в 30–35 раз выше, чем доношенных¹.

Наиболее частое осложнение недоношенности, которое диагностируется у 68% новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 29 недель, — бронхолегочная дисплазия (БЛД), частота которой выросла за последние 20 лет и которая обуславливает высокую смертность у этой категории детей [1].

БЛД — хроническое диффузное заболевание недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста. БЛД опасна развитием осложнений (хронической и острой дыхательной недостаточности, белково-энергетической недостаточности, легочной гипертензии, легочного сердца), характеризуется регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений ФВД [2].

Определение БЛД эволюционировало в течение многих лет, оно включает такие аспекты, как ГВ, общее время на дополнительном кислороде и использование nCPAP (nasal continuous positive airway pressure — назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях) или вентиляции под положительным давлением (PPV — positive pressure ventilation) в дополнение к зависимости от кислорода в 36 недель постконцептуального возраста (ГВ плюс постнатальный возраст недоношенного ребенка в неделях с начала последнего менструального цикла матери) [3].

Одной из основных причин увеличения распространенности является повышенная выживаемость недоношенных новорожденных, особенно родившихся с ГВ 22–24 недели. Более 50% таких младенцев имеют риск формирования БЛД, так как

легкие в это время находятся на канальцевой стадии развития, имеют ограниченные дыхательные единицы, способные к газообмену. В 26–27 недель внутриутробного развития начинается массовое преобразование канальцев в мешочки (первичные альвеолы) с дифференцировкой альвеолоцитов и появлением сурфактанта [4]. На этом этапе риск появления БЛД составляет более 30% [5]. Недоношенные дети, родившиеся в 28 недель внутриутробного развития и старше, имеют относительно низкий риск БЛД.

Патогенез БЛД у младенцев с ЭНМТ характеризуется многофакторностью, а вентиляция является компонентом, который потенциально может быть изменен [6].

У недоношенных детей с ЭНМТ при рождении очень распространен открытый артериальный проток (ОАП) [7]. Эпидемиологические исследования связывают наличие ОАП с развитием БЛД.

ВЛИЯНИЕ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА НА ФОРМИРОВАНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

В основе негативного воздействия на легочную ткань лежит перегрузка малого круга кровообращения вследствие возврата к легким большого объема крови, который не попадает в большой круг кровообращения, в результате чего возникает интерстициальный отек. Низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость капилляров, характерные для недоношенных новорожденных, приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеол, инактивации сурфактанта и усугублению тяжести РДС. В первые 24–72 часа этот эффект нивелируется усилением лимфатического оттока от легких. Однако если проток остается открытым и далее, возникают значительные нарушения механики легких и прогрессивное ухудшение газообмена [8].

Реактивное воспаление и изменения в созревании легочной сосудистой системы могут дополнительно способствовать развитию БЛД [9, 10]. Постоянный шунт слева направо через ОАП, увеличивая скорость гидростатической фильтрации жидкости в интерстиций легких, усиливает интерстициальный отек, что ухудшает легочную механику и продлевает потребность в механической вентиляции [11].

Последние исследования показали, что наличие у новорожденных гемодинамически незначимого ОАП не повышает риск формирования у них БЛД, в отличие от гемодинамически значимого (ГЗ) ОАП [12, 13]. Так, риск развития БЛД увеличивается на 70% для каждой дополнительной недели воздействия ГЗ ОАП [12].

¹ ВОЗ Нью-Дели/Женева/Нью-Йорк. «Глобальная коалиция призывает улучшить уход за новорожденными и принять более эффективное законодательство в целях спасения младенцев, находящихся на грани смерти». Выпуск новостей. 13 декабря 2018 г.

Пока эти результаты не свидетельствуют о том, что ГЗ ОАП является причиной БЛД, но его наличие может быть полезным биомаркером для выявления детей с повышенным риском БЛД [14].

Известно, что младенцы, родившиеся с ГВ 22–27 недель, имеют высокий риск развития БЛД и длительного функционирования ОАП [5, 15], который часто становится гемодинамически значимым.

Таким образом, ГЗ ОАП чаще всего присутствует, когда недоношенный ребенок наиболее подвержен повреждению легких, приводящему к БЛД. С учетом совпадения по времени остается неясным, является ли ОАП истинным фактором риска БЛД или просто маркером клинического заболевания, связанного с возникновением БЛД [9].

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА

Респираторное лечение глубоко недоношенных новорожденных детей эволюционировало с течением времени [3]. Если ранее рекомендовалось начинать респираторную терапию с неинвазивной ИВЛ (маской), а метод nCPAP использовать уже после стабилизации сердечной деятельности и дыхания, то в настоящее время у недоношенных более предпочтительной считается стартовая терапия методом CPAP. Создание и поддержание непрерывного положительного давления в дыхательных путях является необходимым элементом ранней стабилизации состояния глубоко недоношенного ребенка как при спонтанном дыхании, так и при проведении ИВЛ. Постоянное положительное давление в дыхательных путях способствует созданию и поддержанию функциональной остаточной емкости легких, препятствует ателектазированию, снижает работу дыхания [16].

Несмотря на то что неинвазивная вентиляция все чаще используется для респираторной поддержки у детей с ЭНМТ, инвазивная вентиляция остается основным режимом для этой популяции. Современные аппараты ИВЛ имеют возможность улучшить дыхательную поддержку у таких новорожденных за счет встроенного микропроцессора, синхронизируя дыхание ребенка с работой аппарата.

Высокочастотные вентиляторы с доставкой меньших дыхательных объемов должны были обеспечить снижение риска баротравмы и хронических заболеваний легких (ХЗЛ). Однако заболеваемость ХЗЛ не снизилась. Вопрос, касающийся стратегий эндотрахеальной искусственной вентиляции у детей с ЭНМТ, остается открытым и на сегодняшний день.

Считается, что продолжительность ИВЛ следует минимизировать, чтобы максимально снизить ее повреждающее действие на легкие [17]. Стратегия обеспечения синхронизированной ИВЛ с целевым дыхательным объемом представляется наиболее эффективной для предотвращения смертности и БЛД у новорожденных [18, 19].

Тем не менее, несмотря на улучшение технического оснащения, в среднем, по данным разных центров, БЛД развивается у 30% новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ [20].

Воспалительный каскад в неонатальном легком, вызванный ИВЛ, приводит к увеличению проницаемости микрососудов и количества внутрилегочной жидкости [21]. Такое воспаление в сочетании с развивающимся фиброзом, который нарушает лимфоотток в легком, усугубляют проблему ОАП, подавляя способность фильтровать легочную жидкость. Этот процесс может привести к связанному с ОАП отеку легких через несколько дней после рождения [9].

Попытки коррекции данных нарушений предпринимаются в мировой практике постоянно. Так, в медицинском центре

Бостона В.М. Levesque и соавт. провели исследование, основанное на «Колумбийском» опыте [22], включавшее исключительное использование bCPAP (bubble continuous positive airway pressure), строгие критерии интубации и экстубации, длительное bCPAP, чтобы избежать подачи дополнительного кислорода, тем самым способствуя росту легких. Они обнаружили, что при такой методике уменьшается необходимость в механической вентиляции и сохраняется возможность введения сурфактанта и дополнительного кислорода у детей, родившихся до 33 недель ГВ, без неблагоприятных последствий.

В результате все показатели статистически значимо улучшились, кроме возраста экстубации. Отмечено снижение частоты ХЗЛ у новорожденных с ГВ 28 недель и более: количество младенцев с ХЗЛ уменьшилось на 55,5%.

Для детей с ГВ менее 28 недель недостаточно данных для подтверждения снижения частоты развития ХЗЛ. Меньше новорожденных нуждались в интубации в первые 72 часа жизни, увеличилась частота применения CPAP с сокращением продолжительности механической вентиляции.

Не выявлены различия в частоте возникновения пневмотораксов, ретинопатии любой степени тяжести или постнатального применения стероидов, при этом практически в 2 раза снизилась частота возникновения ОАП (с 60% до 33%) среди новорожденных с ГВ 28 недель и более [22].

Есть и другая точка зрения. Известно, что у недоношенных детей стратегии избегания ИВЛ, особенно в первую неделю после рождения, уменьшают заболеваемость БЛД [23, 24], однако эти стратегии не влияют на ОАП. В исследовании, сравнивающем NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation — назальная синхронизированная прерывистая вентиляция с положительным давлением) и ИВЛ у детей с ГВ менее 32 недель, обнаружено значимое снижение частоты БЛД/летального исхода (52% и 20% в группах сопоставления соответственно), различий в показателях ОАП при этом не было [25].

R. Ramanathan и соавт. сообщают о снижении распространенности БЛД при применении у детей NIPPV как метода респираторной поддержки при экстубации в первую неделю жизни, а также потребности в повторной интубации по сравнению с таковой при использовании назального CPAP (21% против 39%), при применении которого чаще возникали рецидивирующие апное, брадикардия, респираторный ацидоз, требовались повторная интубация и механическая вентиляция. Возможно, это обусловлено уменьшением инвазивной механической вентиляции в первые 7 дней после рождения в группе NIPPV (неинвазивной вентиляции) [26, 27].

В указанном исследовании между группами не было различий в частоте выявления ОАП или оперативного лигирования.

Таким образом, не просто наличие ОАП, который увеличивает риск развития БЛД, а формирование гемодинамической значимости артериального протока в сочетании с повреждением легких (влияние механической вентиляции, токсическое действие кислорода) в итоге приводят к БЛД [9]. Размер артериального протока является ключевым фактором при определении риска БЛД.

В большом популяционном исследовании P. Harkin и соавт. изучалась взаимосвязь оперативного или консервативного способов лечения ОАП с развитием тяжелой БЛД. Последнее наблюдалось как при медикаментозном, так и при хирургическом лечении ОАП. Наиболее выраженной связью была у детей, перенесших хирургическое лигирование ОАП после неудачной медикаментозной терапии. Длительное лево-правое шунтирование через ОАП, вызывающее отек легких, считается фактором риска развития БЛД.

В данном исследовании и РДС, и традиционная ИВЛ были связаны с повышенным риском ОАП, требующего терапии, независимо от ГВ при рождении. У детей, находящихся на высокочастотной осцилляторной ИВЛ, ГЗ ОАП, требующий лечения, возникал реже [28].

Напротив, исследование, проведенное Т. Ulrich и соавт., не выявило связи между оперативным лигированием ОАП и БЛД [29]. Риски, связанные с лигированием, снижаются благодаря другим путям улучшения оказания неонатальной помощи. В частности, число хирургических лигирований, выполненных в Соединенных Штатах за последние несколько десятилетий, значительно уменьшилось [1]. Пока неизвестно, есть ли альтернативы хирургическому лечению, такие как эндоваскулярное закрытие, будет ли оно влиять на частоту или тяжесть ХЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reese J., Scott T.A., Patrick S.W. Changing patterns of patent ductus arteriosus surgical ligation in the United States. *Semin. Perinatol.* 2018; 42(4): 253–61. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.05.008
2. Овсянников Д.Ю., Генне Н.А., Малахов А.Б. и др. Бронхолегочная дисплазия. М.; 2020: 9. [Ovsyannikov D.Yu., Gheppe N.A., Malakhov A.B. et al. *Bronchopulmonary dysplasia*. M.; 2020: 9. (in Russian)]
3. Ganguly A., Makkar A., Sekar K. Volume targeted ventilation and high frequency ventilation as the primary modes of respiratory support for ELBW babies: what does the evidence say? *Front. Pediatr.* 2020; 8: 27. DOI: 10.3389/fped.2020.00027
4. Пивченко П.Г., ред. Эмбриогенез систем органов человека. Учебно-методическое пособие по нормальной анатомии. Минск; 2007. 49 с. [Pivchenko P.G., ed. *Human organs embryogenesis. General anatomy study guide*. Minsk; 2007. 49 p. (in Russian)]
5. Geetha O., Rajadurai V.S., Anand A.J. et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤ 28 weeks. *J. Perinatol.* 2021; 41(8): 1943–50. DOI: 10.1038/s41372-021-01095-6
6. Trembath A., Laughon M.M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinatol.* 2012; 39: 585–601. DOI: 10.1016/j.clp.2012.06.014
7. Yue G., Wang J., Li H. et al. Risk factors of mechanical ventilation in premature infants during hospitalization. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021; 17: 777–87. DOI: 10.2147/TCRM.S318272
8. Chock V.Y., Punn R., Oza A. et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr. Res.* 2014; 75(4): 570–5. DOI: 10.1038/pr.2013.253
9. Willis K.A., Weems M.F. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit. Heart Dis.* 2019; 14(1): 27–32. DOI: 10.1111/chd.12691
10. Yan H., Ma F., Li Y. et al. The optimal timing of surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm or very-low-birth-weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(9): e19356. DOI: 10.1097/MD.00000000000019356
11. Clyman R.I. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin. Perinatol.* 2018; 42(4): 235–42. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.05.006
12. Terrin G., Di Chiara M., Boscarino G. et al. Morbidity associated with patent ductus arteriosus in preterm newborns: a retrospective case-control study. *Ital. J. Pediatr.* 2021; 47(1): 9. DOI: 10.1186/s13052-021-00956-2
13. Potsiurko S., Dobrynsky D., Sekretar L. Patent ductus arteriosus, systemic NT-proBNP concentrations and development of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: retrospective data analysis from a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 286. DOI: 10.1186/s12887-021-02750-9
14. Clyman R.I., Hills N.K., Liebowitz M. et al. Relationship between duration of infant exposure to a moderate-to-large patent ductus arteriosus shunt and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia or death before 36 weeks. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37(02): 216–23. DOI: 10.1055/s-0039-1697672

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования демонстрируют тесную связь между наличием открытого артериального протока (ОАП) и возникновением бронхолегочной дисплазии (БЛД). У ряда пациентов со сформировавшимся гемодинамически значимым ОАП ни фармакологические, ни хирургические методы не предотвратили развитие БЛД.

Требует обсуждения тактика ведения детей с экстремально низкой массой тела с ОАП, находящихся на ИВЛ в первую неделю жизни.

Использование современных методов лечения ОАП сопряжено с высоким риском формирования БЛД [9]. Поэтому необходим поиск возможных путей снижения этого риска у недоношенных новорожденных.

15. Semberova J., Sirc J., Miletin J. et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants ≤ 1500 g. *Pediatrics.* 2017; 140(2): e20164258. DOI: 10.1542/peds.2016-4258
16. Володин Н.Н., ред. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации. М.; 2016. 38 с. [Volodin N.N., ed. *Follow-up of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical guidelines*. M.; 2016. 38 p. (in Russian)]
17. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome — 2019 update. *Neonatology.* 2019; 115(4): 432–50. DOI: 10.1159/000499361
18. Sharma D. Golden hour of neonatal life: need of the hour. *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* 2017; 3: 16. DOI: 10.1186/s40748-017-0057-x
19. Hoffsten A., Markasz L., Ericson K. et al. The value of autopsy in preterm infants at a Swedish tertiary neonatal intensive care unit 2002–2018. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 14156. DOI: 10.1038/s41598-021-93358-7
20. Антонов А.Г., Антипкин Ю.Г., Асташева И.Б. и др. Бронхолегочная дисплазия у детей. Научно-практическая программа. М.: Российское респираторное общество; 2012. 81 с. [Antonov A.G., Antipkin Yu.G., Astasheva I.B. et al. *Bronchopulmonary dysplasia in children. Academic and research program*. M.: Russian Respiratory Society; 2012. 81 p. (in Russian)]
21. Bonadies L., Zaramella P., Porzionato A. et al. Present and future of bronchopulmonary dysplasia. *J. Clin. Med.* 2020; 9(5): 1539. DOI: 10.3390/jcm9051539
22. Levesque B.M., Burnham L., Cardoza N. et al. Improving respiratory support practices to reduce chronic lung disease in premature infants. *Pediatr. Qual. Saf.* 2019; 4(4): e193. DOI: 10.1097/pq9.0000000000000193
23. Malakian A., Aramesh M.R., Agahin M. et al. Non-invasive duo positive airway pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 301. DOI: 10.1186/s12887-021-02741-w
24. Dumpa V., Bhandari V. Non-invasive ventilatory strategies to decrease bronchopulmonary dysplasia—where are we in 2021? *Children (Basel)*. 2021; 8(2): 132. DOI: 10.3390/children8020132
25. Sammour I., Karnati S. Non-invasive respiratory support of the premature neonate: from physics to bench to practice. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 214. DOI: 10.3389/fped.2020.00214
26. Ramanathan R., Sekar K.C., Rasmussen M. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants. *J. Perinatol.* 2012; 32(5): 336–43. DOI: 10.1038/jp.2012.1
27. Permall D.L., Pasha A.B., Chen X.-Q. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease. *Ital. J. Pediatr.* 2019; 45: 105. DOI: 10.1186/s13052-019-0707-x
28. Härkin P., Marttila R., Pokka T. et al. Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. *Nationwide cohort study. J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2018; 31(19): 2576–83. DOI: 10.1080/14767058.2017.1347921
29. Ulrich T., Hansen T.P., Reid K.J. et al. Post-ligation cardiac syndrome is associated with increased morbidity in preterm infants. *J. Perinatol.* 2018; 38(5): 537–42. DOI: 10.1038/s41372-018-0056-4

Поступила / Received: 19.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 27.05.2021

Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

А.С. Пестова, С.И. Эрдес

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить взаимосвязь клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с особенностями моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством метода периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ) у детей.

Дизайн: наблюдательное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 55 детей от 7 до 17 лет с установленным диагнозом ГЭРБ. Всем детям была проведена ПЭГЭГ. С целью изучения особенностей моторно-эвакуаторной функции ЖКТ у пациентов с классическими проявлениями ГЭРБ мы сопоставили жалобы с показателями ПЭГЭГ натощак и после пищевой стимуляции. В качестве жалоб анализировались изжога, отрыжка, тошнота и рвота.

Результаты. Проведенное исследование позволило выявить статистически значимые взаимосвязи клинических проявлений ГЭРБ у детей с показателями ПЭГЭГ. Так, у пациентов с жалобами на изжогу натощак электрическая активность (P(I)/PS, %) на частотах подвздошной кишки была значимо ниже, чем у детей без жалоб на изжогу ($p = 0,033$), выявленные изменения отражают снижение моторики подвздошной кишки. Коэффициент соотношения $P(I)/P(I + 1)$ тощая/подвздошная кишка у больных с изжогой был значимо выше, чем при ее отсутствии ($p = 0,043$), что говорит о дискоординации моторики в указанных отделах. У детей с отрыжкой натощак зарегистрировано значимое увеличение коэффициента ритмичности (Kritm) на частотах двенадцатиперстной (ДПК), тощей и подвздошной кишки ($p = 0,042$, $p = 0,035$, $p = 0,036$ соответственно), что свидетельствует о непропульсивных сокращениях в указанных отделах. У пациентов с тошнотой после пищевой стимуляции $P(I)/P(I + 1)$ ДПК/тощая кишка оказался существенно ниже, чем у больных без таких жалоб ($p = 0,029$). У детей со рвотой натощак $P(I)/PS$, % на частотах желудка и ДПК была значимо выше, чем при ее отсутствии ($p = 0,028$, $p = 0,036$ соответственно), это отражает усиление моторики в данных отделах. Зарегистрировано и увеличение $P(I)/P(I + 1)$ ДПК/тощая кишка у пациентов с жалобами на рвоту ($p = 0,048$). Kritm на всех отделах ЖКТ у больных со рвотой был значимо ниже, чем у детей без нее.

Заключение. У детей с ГЭРБ и жалобами на рвоту и отрыжку регистрировали наибольшее количество значимых изменений показателей ПЭГЭГ натощак, а именно $P(I)/PS$, % на частотах желудка и ДПК, Kritm всех отделов ЖКТ. Выявленные изменения свидетельствуют о сниженной моторике, ее дискоординации, непропульсивных сокращениях, что обосновывает целесообразность назначения корректирующих нарушения моторики препаратов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, моторика, желудочно-кишечный тракт, периферическая электрогастроэнтерография, дети.

Вклад авторов: Пестова А.С. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Эрдес С.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пестова А.С., Эрдес С.И. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 35–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-35-38

Peripheral Electrogastroenterography and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in Paediatric Patients

A.S. Pestova, S.I. Erdes

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Study Objective: To assess the relation between clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) and specific gastrointestinal (GIT) motility in children using electrogastroenterography (EGEG).

Study Design: observational comparative study.

Materials and Methods. We examined 55 children at the age of 7 to 17 years old with confirmed GERD. All patients underwent EGEG. In order to study the specificity of GIT motility and evacuation in patients with traditional signs of GERD, we compared complaints with fasting and postprandial EGEG results. Complaints included heartburn, belching, nausea, and vomiting.

Пестова Альбина Сергеевна (автор для переписки) — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 2550-2621. <https://orcid.org/0000-0002-8355-3457>. E-mail: pestova_a_s@staff.sechenov.ru

Эрдес Светлана Ильинична — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 9804-2349 <https://orcid.org/0000-0001-8689-7602>. E-mail: erdes_s_i@staff.sechenov.ru



Study Results. The study made it possible to identify statistically significant correlations between clinical manifestations of GERD in children and EGEГ results. Patients complaining of fasting heartburn had electric activity (P(I)/PS, %) at ileum frequencies that was significantly lower than in children who did not complain of heartburn ($p = 0.033$); these changes evidence impaired ileum motility. P(I)/P(I + 1) jejunum /ileum ratio in patients with heartburn was significantly higher than without heartburn ($p = 0.043$), thus evidencing dislocated motility in these GIT sections. Children with fasting belching demonstrated a significant increase in the rhythmicity coefficient (Kritm) at the frequencies of the duodenum, jejunum and ileum ($p = 0.042$, $p = 0.035$, $p = 0.036$, respectively), thus evidencing non-propulsive contractions in these GIT sections. Patients with postprandial nausea, P(I)/P(I + 1) duodenum/ jejunum was significantly lower than in patients without complaints ($p = 0.029$). In children with fasting vomiting, P(I)/PS, % at the stomach and duodenum frequencies was significantly higher than in children who did not have this problem ($p = 0.028$, $p = 0.036$, respectively); therefore, motility in these sections was increased. Patients complaining of vomiting demonstrated higher P(I)/P(I + 1) duodenum/ jejunum ($p = 0.048$). In patients with vomiting, Kritm in all GIT sections was significantly lower than in children not complaining of vomiting.

Conclusion. Children with GERD who complained of vomiting and belching demonstrated the highest number of significant changes in fasting EGEГ results, namely P(I)/PS, % at the stomach and duodenum frequencies; and Kritm of all GIT sections. These changes evidence impaired motility, its incoordination, non-propulsive contractions, justifying prescription of medicines that can correct impaired motility.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, motility, gastrointestinal tract, peripheral electrogastroenterography, children.

Contributions: Pestova, A.S. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Erdes, S.I. — clinical material collection, data processing, data analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article.

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

For citation: Pestova A.S., Erdes S.I. Peripheral Electrogastroenterography and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in Paediatric Patients. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 35–38. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-35-38

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение моторики ЖКТ у детей остается распространенным явлением и приводит к развитию гастроинтестинальной патологии. Нарушения моторики ЖКТ выявляются у пациентов с разнообразными функциональными нарушениями ЖКТ и с органической патологией [1–4]. Нарушения моторики сопутствуют и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), нередко являясь основой ее формирования.

За последние десятилетия ГЭРБ все больше распространяется среди взрослых и детей. Ведущий механизм развития ГЭРБ — патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [5].

С целью постановки диагноза ГЭРБ и проведения дифференциальной диагностики с другими состояниями, помимо жалоб и данных анамнеза, могут использоваться инструментальные методы исследования, такие как УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией, рентгенография пищевода с барием, манометрия пищевода, суточная рН-метрия, многоканальная внутрипросветная импедансометрия (рН-МII) [5, 6]. Большинство перечисленных методов диагностики ГЭРБ являются инвазивными, поэтому применение инструментальных, особенно неинвазивных методов, для обследования детей с ГЭРБ весьма актуально для оптимизации лечебной тактики.

Неинвазивный безопасный метод диагностики нарушений моторики ЖКТ — периферическая электрогастроэнтерография (ПЭГЭГ). Использование метода ПЭГЭГ в рутинной практике врача-клинициста позволяет получать полную объективную информацию о моторно-эвакуаторной функции различных отделов ЖКТ в период голодания и после пищевой стимуляции, проводить дифференциальную диагностику между нарушениями моторики функциональной и органической природы, оценивать и изучать механизмы действия различных групп препаратов на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, контролировать эффективность проведенной терапии, осуществлять динамический контроль моторики ЖКТ после оперативных вмешательств на органах брюшной полости [7].

Зарубежные коллеги моторно-эвакуаторную активность ЖКТ изучают с помощью электрогастрографии [8–10].

Цель исследования: оценить взаимосвязь клинических проявлений ГЭРБ с особенностями моторики ЖКТ посредством метода ПЭГЭГ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов осуществлялся с сентября 2015 г. по февраль 2018 г. в гастроэнтерологическом отделении Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). В исследование включены 55 детей с установленным диагнозом ГЭРБ в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст — $13,0 \pm 2,6$ года), из них 24 мальчика (43,6%) и 31 девочка (56,4%). Количество детей младшего школьного возраста (7–11 лет) — 15 (27,3%), старшего школьного возраста (12–17 лет) — 40 (72,7%). Диагноз ГЭРБ был установлен на основании типичной клинической картины и данных ЭГДС [6].

С целью изучения особенностей моторно-эвакуаторной функции ЖКТ у пациентов с классическими проявлениями ГЭРБ мы сопоставили жалобы с показателями ПЭГЭГ натощак и после пищевой стимуляции. В качестве жалоб анализировались изжога, отрыжка, тошнота и рвота.

Всем детям была проведена ПЭГЭГ (аппарат «Гастроскан-ГЭМ», НПП «Исток-Система», г. Фрязино, Россия). Показатели ПЭГЭГ регистрировали по стандартной методике. Мониторинг электрической активности ЖКТ осуществляли после 12-часового голодания в течение 40 мин натощак и 40 мин после стандартного завтрака, который включал 200 мл теплого чая, 4 г сахара, 100 г белого хлеба. Electroды располагали по медиальной поверхности в нижней трети правого предплечья, в нижней трети правой голени и в нижней трети левой голени, где регистрируемый сигнал имеет наибольшую интенсивность.

При проведении ПЭГЭГ нами были оценены следующие показатели:

- электрическая активность (Pi/Ps), % — процентный вклад каждого из отделов ЖКТ в общий частотный спектр;
- коэффициент ритмичности (Kritm) — частотная характеристика, которая отражает ритмичность сокращений различных отделов ЖКТ;
- коэффициент соотношения (Pi/Pi + 1), % — соотношение электрической активности вышележащего отдела к таковой нижележащего [11].

С целью установления нормативных показателей ПЭГЭГ мы обследовали 60 здоровых детей в возрасте от 7 до

17 лет (средний возраст — 13,1 ± 2,2 года), имеющих I или II группу здоровья по результатам периодических медицинских осмотров [12].

Проведение научного исследования одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерных программ анализа данных Statistica 7.0 StatSoft, а также табличного редактора Microsoft Excel 2013. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — в виде медианы (Me) и квартилей (Me [2%; 75%]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Жалобы на изжогу предъявляли 18 (32,7%) пациентов. При изучении показателей ПЭГЭГ у детей с изжогой и без нее натошак значимых различий $P(I)/PS, \%$ на частотах желудка, двенадцатиперстной (ДПК), тощей и толстой кишки не было. У пациентов с изжогой зарегистрировано снижение электрической активности на частотах подвздошной кишки — 13,28 [11,7; 14,31] против 15,3 [12,88; 18,22] у больных без изжоги ($p = 0,033$), что указывает на пониженную моторику подвздошной кишки при изжоге.

У детей с изжогой значимо чаще был повышен показатель $P(I)/P(I + 1)$ на частотах тощей/подвздошной кишки — 0,49 [0,39; 0,57] против 0,43 [0,36; 0,48] у пациентов, которые не испытывали изжогу ($p = 0,043$). Остальные показатели $P(I)/P(I + 1)$ не имели статистически значимых различий. При анализе $Kritm$ на всех отделах ЖКТ существенные различия не найдены.

После пищевой стимуляции у детей с жалобами на изжогу $P(I)/PS, \%$, $P(I)/P(I + 1)$, $Kritm$ на всех отделах ЖКТ значимо не отличались от таковых у детей без нее.

На отрыжку предъявляли жалобы 30 (54,5%) больных. При анализе показателей ПЭГЭГ у пациентов с отрыжкой

и без нее натошак установлено увеличение $Kritm$ на частотах ДПК, тощей и подвздошной кишки у детей с отрыжкой. $Kritm$ на частотах ДПК составил 0,17 [0,07; 0,80] при наличии отрыжки и 0,08 [0,03; 0,34] при ее отсутствии ($p = 0,042$), на частотах тощей кишки $Kritm$ — 0,29 [0,11; 1,25] и 0,11 [0,04; 0,60] соответственно ($p = 0,035$), на частотах подвздошной кишки — 0,49 [0,16; 2,03] и 0,15 [0,05; 0,98] соответственно ($p = 0,036$), на частотах толстой кишки значимых различий не было.

$P(I)/PS, \%$, $P(I)/P(I + 1)$ на всех отделах ЖКТ у пациентов с отрыжкой и без нее значимо не различались.

Выявленные изменения характеризуют непропульсивные «маятникообразные» сокращения ДПК, тощей и подвздошной кишки у пациентов с жалобами на отрыжку.

После пищевой стимуляции не отмечена значимая связь между показателями $P(I)/PS, \%$, $P(I)/P(I + 1)$, $Kritm$ и наличием отрыжки.

Жалобы на тошноту предъявили 22 (40%) пациента. Натошак показатели $P(I)/PS, \%$, $P(I)/P(I + 1)$, $Kritm$ на всех отделах ЖКТ у пациентов с жалобами на тошноту и без нее значимо не различались.

После пищевой стимуляции у детей, имевших в анамнезе жалобы на тошноту, показатель $P(I)/P(I + 1)$ на частотах ДПК/тощая кишка стал значительно ниже и составил 0,53 [0,46; 0,60] против 0,61 [0,52; 0,73] у пациентов без нее ($p = 0,029$). Это указывает на дискоординацию моторики ДПК и тощей кишки у больных, которые испытывают тошноту.

Жаловались на рвоту 10 (18,2%) пациентов. Показатели ПЭГЭГ натошак, по которым были получены статистически значимые различия, у участников с жалобами на рвоту и без нее представлены в *таблице*.

Выявленные изменения $P(I)/PS$ указывают на усиление моторики на частотах желудка и ДПК у пациентов с жалобами на рвоту. Изменения $Kritm$ характеризуют непропульсивные сокращения ЖКТ на всем его протяжении. Показатели $Kritm$ желудка натошак у пациентов с жалобами на рвоту и без нее представлены на *рисунке*.

Таблица / Table

Показатели периферической электрогастроэнтерографии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с жалобами на рвоту и без нее натошак

Peripheral electrogastroenterography in children with gastroesophageal reflux disease who complain/ does not complain of fasting vomiting

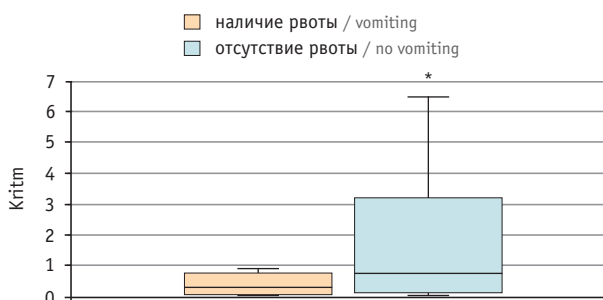
Показатели / Parameter	Отсутствие рвоты / No vomiting (n = 45)	Наличие рвоты / Vomiting (n = 10)	P
$P(I)/PS, \%$, желудок / $P(I)/PS, \%$, stomach	27,05 [22,39; 30,37]	31,29 [27,97; 32,32]	0,028
$P(I)/PS, \%$, двенадцатиперстная кишка (ДПК) / $P(I)/PS, \%$, duodenum	3,10 [2,21; 4,85]	5,04 [3,29; 6,83]	0,036
$P(I)/P(I + 1)$, ДПК/тощая кишка / $P(I)/P(I + 1)$, duodenum/ jejunum	0,62 [0,53; 0,75]	0,70 [0,66; 0,77]	0,048
Коэффициент ритмичности ($Kritm$) желудка / Stomach rhythmicity coefficient ($Kritm$)	0,72 [0,16; 3,18]	0,30 [0,09; 0,62]	0,041
$Kritm$ ДПК / Duodenum $Kritm$	0,14 [0,05; 0,72]	0,07 [0,03; 0,18]	0,043
$Kritm$ тощей кишки / Jejunum $Kritm$	0,25 [0,08; 1,13]	0,11 [0,04; 0,22]	0,038
$Kritm$ подвздошной кишки / Ileum $Kritm$	0,38 [0,10; 1,86]	0,15 [0,06; 0,32]	0,037
$Kritm$ толстой кишки / Colon $Kritm$	1,53 [0,25; 5,32]	0,45 [0,17; 0,89]	0,033

Рис. Коэффициент ритмичности (Kritm) желудка натощак у детей с жалобами на рвоту и без нее.

* $P = 0,041$

Fig. Fasting stomach rhythmicity coefficient (Kritm) in children who complain/ does not complain of vomiting.

* $P = 0,041$



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016; 50016-5085(16)00182-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
- Бельмер С.В., Вольтец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(4): 150–61. [Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. et al. Functional disorders of digestive system in children. *Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 1. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020; 65(4): 150–61. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161
- Бельмер С.В., Вольтец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 100–11. [Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. et al. Functional digestive disorders in children. *Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020; 65(5): 100–11. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111
- Nurko S. Motility disorders in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2017; 64(3): 593–612. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.01.011
- Rosen R., Vandeplass Y., Singendonk M. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66(3): 516–54. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V.,

После пищевой стимуляции не отмечены значимые различия между показателями ПЭГЭГ у детей со рвотой и без нее в анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить статистически значимые взаимосвязи клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей с показателями периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ). У детей с ГЭРБ и жалобами на рвоту и отрыжку регистрировали наибольшее количество значимых изменений показателей ПЭГЭГ натощак, а именно P(I)/PS, % на частотах желудка и двенадцатиперстной кишки, Krim всех отделов ЖКТ. Выявленные изменения свидетельствуют о сниженной моторике, ее дискоординации, непропульсивных сокращениях, что обосновывает целесообразность назначения корригирующих нарушения моторики препаратов.

- Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(4): 70–97. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Смирнова Г.О., Силуянов С.В. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. Пособие для врачей. М.; 2009. 20 с. [Smirnova G.O., Siluyanov S.V. *Peripheral electrogastroenterography in clinical practice. Manual for medical professionals*. M.; 2009. 20 p. (in Russian)]
- Vargas-Luna F.M., Huerta-Franco M.R., Schurman J.V. et al. Electrogastrographic and autonomic nervous system responses to solid and liquid meals in youth with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 32(4): e13785. DOI: 10.1111/nmo.13785
- Lim K.I., Shim S.B., Tchah H. et al. Association between minimal change esophagitis and gastric dysmotility: a single-center electrogastrography and endoscopy study in children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2018; 21(1): 20–7. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.1.20
- Bhat S., Varghese C., Carson D.A. et al. Electrogastrography abnormalities in pediatric gastroduodenal disorders: a systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2021; 73(1): 9–16. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003140
- Ступин В.А., Смирнова Г.О., Баглаенко М.В. и др. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2005; 2: 60–2. [Stupin V.A., Smirnova G.O., Baglaenko M.V. et al. *Peripheral electrogastroenterography in diagnosis of impaired GIT motility and evacuation*. *Lechaschi Vrach*. 2005; 2: 60–2. (in Russian)]
- Пестова А.С., Эрде С.И. Показатели моторно-эвакуаторной активности желудочно-кишечного тракта у здоровых школьников г. Москвы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 149(1): 14–18. [Pestova A.S., Erdes S.I. *Indicators of motor-evacuation activity of the gastrointestinal tract in healthy schoolboys in Moscow*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 149(1): 14–18. (in Russian)]

Поступила / Received: 15.07.2021

Принята к публикации / Accepted: 30.08.2021

Применение омепразола в отечественной педиатрической практике

Т.А. Скворцова¹, Г.Ю. Кнорринг², Е.Н. Карева^{3, 4}

¹ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

⁴ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ клинико-фармакологических характеристик и нормативных документов по применению современных ингибиторов протонных помп (ИПП) у детей в Российской Федерации.

Основные положения. ИПП остаются востребованными и эффективными средствами при лечении кислотозависимых заболеваний у детей, однако при их назначении следует учитывать не только клинические особенности конкретного пациента, но и нормативные документы, например инструкции по медицинскому применению ИПП в детском возрасте по конкретным показаниям, одобренные Минздравом РФ, так как врачи несут ответственность за назначение лекарственных препаратов не по показаниям (офф-лейбл).

Заключение. Омепразол относится к наиболее изученным ИПП, у него хорошая доказательная база эффективности у детей, но в России большинство омепразолов имеют противопоказания для использования в детской практике. Оmez имеет внесенные в инструкцию показания для лечения у детей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, дети, педиатрия, ингибиторы протонной помпы, омепразол.

Вклад авторов: Скворцова Т.А. — согласование концепции статьи, утверждение финальной версии; Кнорринг Г.Ю. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Карева Е.Н. — коррекция, утверждение финальной версии.

Конфликт интересов: данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Др. Редди'с Лабораторис», но это не оказало влияния на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Скворцова Т.А., Кнорринг Г.Ю., Карева Е.Н. Применение омепразола в отечественной педиатрической практике. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 39–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-39-43

Use of Omeprazole in Paediatric Patients in Russia

T.A. Skvortsova¹, G.Yu. Knorring², E.N. Kareva^{3, 4}

¹ Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 1/9 4-y Dobrynenskiy per., Moscow, Russian Federation 119049

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

⁴ 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

Objective of the Review: To analyse clinical and pharmacological characteristics and normative documents in the use of modern proton pump inhibitors (PPI) in paediatric patients in the Russian Federation.

Скворцова Тамара Андреевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог ДЗМ. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 6178-3323. E-mail: 79151289538@ya.ru

Кнорринг Герман Юрьевич (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

Карева Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры молекулярной фармакологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2105-2701. <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>. E-mail: elenakareva@mail.ru



Обзор



Review

Key Points. PPIs remain a widely used and efficient therapy of acid-related disorders in children; however, prescription should be based not only on clinical characteristics of a patient, but also on normative documents, e.g., instructions for the use of PPIs in paediatric population for certain indications approved by the Ministry of Health of Russia, since healthcare providers are responsible for off-label prescriptions.

Conclusion. Omeprazole is one of the most well-studied PPIs; it has good evidence base for the use in children; however, in Russia, most omeprazoles have contraindications in paediatric population. Omez is indicated for the management of gastroesophageal reflux and duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori* in children.

Keywords: acid-related disorders, children, paediatrics, proton pump inhibitors, Omeprazole.

Contributions: Skvortsova, T.A. — adaptation of the article concept, approval of the final version; Knorring, G.Yu. — article concept, review of publications, preparation of the manuscript; Kareva, E.N. — editing, approval of the final version.

Conflict of interest: This publication is prepared with financial support from Dr. Reddy's; however, this fact has not impacted the own opinion the author.

For citation: Skvortsova T.A., Knorring G.Yu., Kareva E.N. Use of Omeprazole in Paediatric Patients in Russia. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 39–43. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-39-43

Гастроэнтерологические заболевания и во взрослой, и в детской врачебной практике относятся к наиболее частым¹ [1]. Кислотозависимые заболевания в силу ключевой роли желудка в ранней фазе пищеварения охватывают патологию многих смежных органов, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, язвенные поражения двенадцатиперстной кишки, панкреатиты и многое другое [2, 3].

Блокаторы H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы (H⁺/K⁺-АТФазы) — ключевого фермента образования водородных ионов, необходимых для секреции соляной кислоты, — получившие название ингибиторов протонных помп (ИПП), относятся к антисекреторным лекарственным препаратам. Они широко применяются при различных кислотозависимых заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода [2–6].

Всплеск популярности у педиатров пришелся на начало XXI века, когда анализ назначений в разных странах (около 12,9 млн взрослых и 1,3 млн детей в возрасте до 12 месяцев) выявил увеличение частоты выписки ИПП в педиатрической практике более чем в 7 раз с 1999 г. по 2004 г. [7].

Популярность ИПП связана с тем, что они ингибируют финальную стадию секреции соляной кислоты, при этом эффективное подавление кислотообразования достигается при приеме один раз в сутки, к ИПП не развивается толерантность, не возникает синдром «рикошета» после отмены, нет существенных побочных эффектов [4, 8, 9]. Крупные метаанализы не выявили значимые различия по эффективности кислотоподавления между отдельными представителями класса ИПП [10].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Фармакодинамика и фармакокинетика ИПП связаны с функцией фермента, обеспечивающего секрецию соляной кислоты в париетальных клетках, — H⁺/K⁺-АТФазы. Стимуляция выработки соляной кислоты в желудке происходит под воздействием различных лигандов — ацетилхолина, гастрин и гистамина, что приводит к конформационным изменениям в H⁺/K⁺-АТФазе [11, 12]. АТФаза транспортирует ион водорода из цитоплазмы париетальной клетки через апикальную мембрану в просвет желудка, обменивая его на ион калия, который переносится внутрь клетки [13].

Механизм действия всех ИПП связан с блокированием функции H⁺/K⁺-АТФазы [11, 13]. АТФаза содержит 28 молекул цистеина (Цис), десять из которых доступны для связывания ИПП. Активированные молекулы ИПП связываются с остатком Цис АТФазы с образованием дисульфидных связей,

вызывая их блокировку. ИПП связываются с несколькими остатками Цис протонной помпы.

Скорость блокирования образования кислоты зависит от количества заблокированных Цис в протонных помпах париетальной клетки [4, 12, 13]. Дисульфидные связи, создаваемые ИПП, постоянно инактивируют протонную помпу [14].

Активация — важный этап фармакодинамики ИПП. Являясь слабыми основаниями, они могут быть максимально протонированы лишь в кислой среде протоков париетальных клеток, потому в кровотоке они находятся в виде неактивных пролекарств [8]. В канальцах париетальных клеток pH может достигать 1,0–0,8. Этот факт в значительной степени обуславливает селективное накопление препаратов. Концентрация бензимидазолов в секреторных канальцах париетальных клеток почти в 1000 раз больше, чем в крови [12]. Образующийся сульфенамид плохо проходит через мембраны, поскольку является катионом. Это обеспечивает селективное накопление активной формы ИПП в секреторных канальцах париетальных клеток.

После активации протонированием молекулы ИПП связываются с одним или несколькими Цис в канале протонной помпы, приводя его в неактивное состояние [15, 16]. Восстановление кислотопродуцирующего потенциала париетальной клетки возможно за счет синтеза новых молекул протонных помп.

T_{1/2} протонных помп составляет от 54 до 96 часов, это объясняет надежное ингибирование выработки кислоты, притом что сами ИПП имеют короткий период полужизни (от 1,5 до 3 ч).

Оптимальная активность ИПП обеспечивается при приеме натощак за 30–60 мин до еды (лучше до первого приема пищи, активирующего наибольшее число протонных помп). Прием в такое время не только улучшает всасывание, но и синхронизирует пиковые уровни ИПП в плазме с наличием большого количества активированных приемом пищи протонных помп [8, 12, 17].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННЫХ ПОМП В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Долгое время считалось, что у новорожденных и детей первых месяцев жизни соляная кислота не вырабатывается или вырабатывается в незначительном количестве. Связано это с тем, что материнское молоко успешно створаживается под воздействием амилазы и других ферментов и не требует участия соляной кислоты. Но исследования показали, что желудочные железы младенцев способны вырабатывать

¹ Россия в цифрах 2017. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 513 с.

достаточное количество кислоты для поддержания базальной кислотности желудка на уровне $\text{pH} < 4$ [18]. Относительный объем секретируемой соляной кислоты достигает уровня взрослых примерно через 5–6 месяцев после рождения [19].

Кажется, что для ингибирования продукции относительно небольшого количества соляной кислоты в желудке младенца требуется меньшая доза ИПП. Однако назначаемые младенцам дозы в 7–9 раз превышают те, которые обычно применяются у взрослых [4, 19]. Таким образом, использование различных ИПП для лечения новорожденных и детей первых месяцев жизни требует дальнейшего изучения. Назначение ИПП детям старше 2 лет регламентировано действующими инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Ключевую роль в метаболизме ИПП, как и других лекарственных препаратов, играют цитохромы P450 в печени [20, 21]. У взрослых вариации в конститутивной экспрессии ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП, существенно влияют на скорость метаболизма, что продемонстрировано на примере омепразола [22] и лансопризола [23]. Исследования фармакокинетики ИПП у новорожденных [24, 25], детей младшего возраста (до 2 лет) [26, 27] и в возрасте от года до 16 лет [28–30] показали, что фармакокинетика ИПП в детском возрасте не зависит от дозы и генетических особенностей цитохромов. Связано это с невысокой активностью ферментов биотрансформации в организме ребенка [31–33].

НЮАНСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННЫХ ПОМП В ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Показана эффективность ИПП в лечении кислотозависимых заболеваний у детей, в том числе ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Детальное исследование результатов длительного лечения кислотозависимых заболеваний с использованием ИПП в течение 32–47 месяцев у 133 детей в возрасте от 0,1 до 17,6 года доказало безопасность столь длительного использования ИПП [34]. Так, гиперплазия париетальных клеток выявлена не более чем у 16% пациентов в течение всего периода наблюдения. При гистологическом исследовании нормальная слизистая оболочка желудка обнаруживалась чаще при длительности лечения более 48 месяцев и/или приеме высоких доз препаратов. Отмечалась не критичная гипергастринемия, концентрация витамина B_{12} оставалась в норме. Наилучшие показатели у детей до одного года зафиксированы при использовании омепразола и эзомепразола [6].

Эффективность омепразола подтверждена во многих исследованиях с участием детей в возрасте старше одного года [6, 27, 28, 35]. Он широко применяется в педиатрической практике и в нашей стране [4, 5]. Важно, что использование у детей прописано в инструкции, например Омез® (ООО «Др. Редди'с Лабораторис») разрешен в педиатрической практике. При этом не все ИПП имеют показания для применения у детей, например ряд омепразолов, а пантопризол, рабепразол, лансопризол и декслансопризол противопоказаны детям.

Омез® рекомендован для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в возрасте старше 2 лет с массой тела больше 20 кг в дозе 20 мг один раз в сутки 4–8 недель (рекомендованная доза омепразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в педиатрической практике составляет 0,7–3,3 мг на килограмм массы тела ребенка

в сутки); при язве двенадцатиперстной кишки, вызванной *H. pylori*, Омез® может назначаться детям старше 4 лет с массой тела больше 20 кг в комбинации с антибактериальными препаратами (рекомендованная доза омепразола в схемах эрадикации *H. pylori* в педиатрической практике составляет 1–2 мг на килограмм массы тела ребенка в сутки).

Еще одним аспектом выбора препаратов при лечении кислотозависимых заболеваний и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в частности является их патогенетическая, а не симптоматическая направленность. В этом плане показательно исследование компании Comcon: педиатры продолжают назначать антациды значительно чаще ИПП (табл.).

Очевидно, что использование антацидных препаратов при кислотозависимых заболеваниях не решает проблему. Антацидные препараты неплохо нейтрализуют кислоту, находящуюся в просвете желудка, но не контролируют выработку соляной кислоты. К недостаткам этой группы следует отнести и малую продолжительность действия: даже длительно действующие препараты эффективны в течение не более 1,5–2 часов. Для достижения эффекта лечение антацидами требует частого приема больших доз препаратов, что может приводить к развитию побочных и нежелательных эффектов. Побочные эффекты от приема антацидов могут проявляться нарушением стула с появлением запоров или диареи в зависимости от того, алюминий- или магний-содержащие препараты принимал больной. Кроме того, длительное использование антацидов может привести к нарушению минерального баланса в организме с развитием алкалоза. Поэтому антацидные препараты не могут использоваться как основные при лечении кислотозависимых состояний [36].

Таблица / Table

Антисекреторные лекарственные препараты, назначенные детям в возрасте до 19 лет в 17 городах (данные от Q2 2021) Antisecretory drugs prescribed to children up to 19 years old in 17 cities (Q2 2021 data)

Препараты / Drugs	Количество рецептов (экстраполировано на год) / Number of recipes (extrapolated for a year)			
	до 4 лет / Below 4 years old	от 5 до 11 лет / 5 to 11 years old	от 12 до 19 лет / 12 to 19 years old	всего / total
Фосфалюгель / Phosphalugel	28	118	98	244
Альмагель / Almagel	0	22	93	115
Омепразол / Omeprazole	1	26	89	116
Маалокс / Maalox	1	33	71	105
Де-Нол / De-Nol	3	25	51	79
Омез / Omez	4	26	42	72
Нексиум / Nexium	1	5	29	35
Нольпаза / Nolpaza	2	1	19	22

Немаловажный критерий выбора лекарственных средств — фармакоэкономический. Стоимость оригинальных препаратов до окончания срока действия патента высока, а среди дженерических препаратов одним из доступных является Омез®, выпускаемый по рецептуре оригинального производителя и обладающий несомненными преимуществами в фармакоэкономическом плане. Кроме того, Омез® включен в Оранжевую книгу Food and Drug Administration (FDA) (биоэквивалентность категории А), что дополнительно подтверждает его эффективность и безопасность.

Таким образом, Омез® можно считать «золотым стандартом» терапии, потому что это первый ИПП, появившийся в России, для него накопились обширная доказательная база, большой опыт применения у докторов различных специальностей. Полный цикл производства Омеза соответствует международным стандартам GMP, что доказывается включением его в Оранжевую книгу FDA США².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антисекреторная терапия обоснована и доказанно эффективна при кислотозависимых заболеваниях ЖКТ в педиат-

рической практике. Ингибиторы протонных помп (ИПП) имеют ряд преимуществ перед антацидами. Выбор конкретного препарата ИПП в педиатрии должен учитывать, помимо клинических характеристик, еще и юридические моменты, а именно наличие показаний к применению при конкретном заболевании, так как врачи несут ответственность за назначение лекарственных препаратов не по показаниям (офф-лейбл).

Омепразол имеет убедительную доказательную базу в педиатрической гастроэнтерологии, однако при его назначении следует учитывать не только клинические особенности конкретного пациента, но и нормативные документы, например инструкции по медицинскому применению ИПП в детском возрасте по конкретным показаниям: многие омепразолы в нашей стране имеют противопоказания к применению в детском возрасте. При этом препарат Омез®, доказавший биоэквивалентность референтному препарату, обладающий экономическими преимуществами, включает внесенные в инструкцию показания для лечения у детей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барановский А.Ю., Беляев А.М., Кондрашина Э.А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 36–46. [Baranovsky A.Yu., Belyaev A.M., Kondrashina E.A. Morbidity and mortality rates from digestive diseases in the RF northwestern federal district (NWFD) and measures to reduce them. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(1): 36–46. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
2. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 2: 3–21. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 2: 3–21. (in Russian)]
3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015; 13: 8–13. [Minushkin O.N., Maslovskiy L.V. Omeprazol in the therapy of acid-base disorders. *Medical Council*. 2015; 13: 8–13. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-8-13
4. Щербakov П.Л., Щербакoва М.Ю. Использование ингибиторов протонной помпы у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 16: 28–33. [Shcherbakov P.L., Shcherbakova M.Yu. Use of proton pump inhibitors in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 16: 28–33. (in Russian)]
5. Хавкин А.И. Опыт применения ингибиторов протонной помпы в педиатрии. *Медицинский совет*. 2011; 11–12: 36–40. [Khavkin A.I. Use of proton pump inhibitors in paediatric patients. *Medical Council*. 2011; 11–12: 36–40. (in Russian)]
6. Barron J.J., Tan H., Spalding J. et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45(4): 421–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31812e0149
7. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22(10): 772–6. [Pakhomova I.G. New opportunities in minimizing the risk of NSAID-induced gastropathies. *Russian Medical Journal*. 2014; 22(10): 772–6. (in Russian)]
8. Карева Е.Н. Ингибиторы протонного насоса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78(4): 32–44. [Kareva E.N. Proton pump inhibitors (review). *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015; 78(4): 32–44. (in Russian)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-4-32-44
9. Ward R.M., Kearns G.L. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr. Drugs*. 2013; 15(2): 119–31. DOI: 10.1007/s40272-013-0012-x
10. Maradey-Romero C., Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 20(1): 6–16. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.6
11. Litalien C., Theoret Y., Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44(5): 441–66. DOI: 10.2165/00003088-200544050-00001
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке. *Медицинский совет*. 2018; 3: 7–14. [Maev I.V., Andreev D.N., Zaborovsky A.V. Basics of gastric acid secretion. *Medical Council*. 2018; 3: 7–14. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-7-14
13. Shin J.M., Munson K., Vagin O. et al. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch.* 2009; 457(3): 609–22. DOI: 10.1007/s00424-008-0495-4
14. Schubert M.L. Gastric exocrine and endocrine secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25(6): 529–36. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328331b62a
15. Лопина О.Д., Сереброва С.Ю. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. *Пособие для врачей*. М.; 2016. 44 с. [Lopina O.D., Serebrova S.Yu. Primary pharmacokinetic characteristics of proton pump inhibitors and their efficacy. *Manual for medical professionals*. М.; 2016. 44 p. (in Russian)]
16. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(suppl.2): S2–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x
17. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008; 10(6): 528–34. DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4
18. Мазурин А.В. Болезни органов пищеварения у детей. М.: Медицина; 1984. 685 с. [Mazurin A.V. GIT diseases in children. М.: Medicine; 1984. 685 p. (in Russian)]

² Food and Drug Administration. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=078490> (дата обращения — 06.09.2021).

19. Boyle J.T. Acid secretion from birth to adulthood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37(suppl.1): S12–16. DOI: 10.1097/00005176-200311001-00004
20. Perera M.A. The missing linkage: what pharmacogenetic associations are left to find in CYP3A? *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010; 6(1): 17–28. DOI: 10.1517/17425250903379546
21. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L. et al. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(6): 873–88. DOI: 10.2217/pgs.11.4
22. Kim K.-A., Kim M.-J., Park J.-Y. et al. Stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31(10): 1227–34. DOI: 10.1124/dmd.31.10.1227
23. Abelö A., Andersson T.B., Antonsson M. et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab. Dispos.* 2000; 28(8): 966–72.
24. Omari T., Lundborg P., Sandström M. et al. Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease. *J. Pediatr.* 2009; 155(2): 222–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.02.025
25. Ward R.M., Tammara B., Sullivan S.E. et al. Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66(6): 555–61. DOI: 10.1007/s00228-010-0811-8
26. Tammara B.K., Sullivan J.E., Adcock K.G. et al. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through < 6 years with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50(8): 541–50. DOI: 10.2165/11591900-000000000-00000
27. Faure C., Michaud L., Shaghghi E.K. et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 33(2): 144–8. DOI: 10.1097/00005176-200108000-00009
28. Kearns G.L., Andersson T., James L.P. et al. Omeprazole disposition in children following single-dose administration. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43(8): 840–8. DOI: 10.1177/0091270003256122
29. Ward R.M., Kearns G.L., Tammara B. et al. A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51(6): 876–87. DOI: 10.1177/0091270010377501
30. Kearns G.L., Blumer J., Schexnayder S. et al. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48(11): 1356–65. DOI: 10.1177/0091270008321811
31. Koukouritaki S.B., Manro J.R., Marsh S.A. et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308(3): 965–74. DOI: 10.1124/jpet.103.060137
32. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 8: 10.1002/cpt.2015. DOI: 10.1002/cpt.2015
33. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *Русский медицинский журнал.* 2021; 4 :68–73. [Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *Russian Medical Journal.* 2021; 4: 68–73. (in Russian)]
34. Tolia V., Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53(2): 385–93. DOI: 10.1007/s10620-007-9880-7
35. Omari T.I., Haslam R.R., Lundborg P. et al. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44(1): 41–4. DOI: 10.1097/01.mpg.0000252190.97545.07
36. Щербаков П.Л. Безопасность использования ингибиторов протонной помпы. *Лечащий врач.* 2013; 7: 6–9. [Shcherbakov P.L. Safety of using proton pump inhibitors. *Therapist.* 2013; 7: 6–9. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 13.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.11.2021



Эндогенные белки у детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевыводящих путей

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить диагностическую и патогенетическую значимость эндогенных белков у детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП).

Дизайн: контролируемое клиническое исследование.

Материал и методы. Обследованы 34 ребенка с ИМВП в возрасте с 29-го дня жизни и до 2 лет 11 месяцев и 29 дней включительно. Группа контроля — 20 здоровых детей. У всех участников в сыворотке крови определяли содержание печеночной и кишечной форм белков, связывающих жирные кислоты (L-FABP, I-FABP), бактерицидного белка, повышающего проницаемость мембран клеток (BPI), в моче измеряли уровни I-FABP и зонулина с помощью энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Результаты. У детей с ИМВП были значительно повышены уровни L-FABP и I-FABP в сравнении со значениями контрольной группы ($798,89 \pm 171,69$ нг/мл против $175,86 \pm 23,07$ нг/мл; $92,37 \pm 18,53$ нг/мл против $19,21 \pm 4,94$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Содержание BPI также было существенно увеличено ($105,03 \pm 38,18$ нг/мл) у детей с ИМВП ($p < 0,05$). Уровень I-FABP в моче значимо отличался от такового у здоровых детей ($0,11 \pm 0,04$ пг/мл против $0,039 \pm 0,009$ пг/мл, $p < 0,05$), как и концентрация зонулина ($3,15 \pm 0,64$ нг/мл против $0,12 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,01$).

Заключение. Исследование позволило уточнить патогенетическую значимость повышенной проницаемости кишечника в развитии воспалительного процесса и выделить ранние маркеры повреждения почек и мочевых путей (L-FABP, I-FABP, BPI). Увеличение уровней I-FABP и зонулина в моче может служить предиктором ИМВП у детей грудного и раннего возраста.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, белок, повышающий проницаемость мембран клеток, зонулин, дети раннего возраста, инфекция мочевыводящих путей.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ни А.Н., Шуматова Т.А., Сергеева Е.В., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Быкова О.Г. Эндогенные белки у детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевыводящих путей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 44–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-44-47



Endogenous Proteins in Infants and Toddlers with Urinary Tract Infections

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

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

ABSTRACT

Study Objective: To find the diagnostic and pathogenetic significance of endogenous proteins in infants and toddlers with urinary tract infections (UTIs).

Study Design: controlled clinical trial.

Materials and Methods. We examined 34 children with UTIs aged 29 days to 2 years 11 months and 29 days. The control group included 20 healthy children. All subjects underwent measurement of serum hepatic and intestinal fatty acid-binding proteins (L-FABP, I-FABP), bacterial membrane permeability-increasing protein (BPI), as well as urinary I-FABP and zonulin using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Ни Антонина Николаевна (**автор для переписки**) — профессор Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7674-0240. <https://orcid.org/0000-0002-7024-5201>. E-mail: neeant56@mail.ru

Шуматова Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1153-0896. <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>. E-mail: shumatov@mail.ru

Сергеева Елена Васильевна — ассистент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6430-2007. <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>. E-mail: Sergeeva.elenav@mail.ru

Приходченко Нелли Григорьевна — доцент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, к. м. н., доцент. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9256-8805. E-mail: prikfodchenko_n@mail.ru

Зернова Екатерина Сергеевна — к. м. н., ассистент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4249-9840. E-mail: kate-zernova@mail.ru

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

Study Results. Children with UTIs demonstrated significantly increased L-FABP and I-FABP levels vs. controls (798.89 ± 171.69 ng/mL vs. 175.86 ± 23.07 ng/mL; 92.37 ± 18.53 ng/mL vs. 19.21 ± 4.94 ng/mL, respectively, $p < 0.05$). BPI levels were also significantly higher (105.03 ± 38.18 ng/mL) in children with UTIs ($p < 0.05$). Urinary I-FABP concentration was significantly different from that in healthy children (0.11 ± 0.04 pg/mL vs. 0.039 ± 0.009 pg/mL, $p < 0.05$). Zonulin levels were also higher (3.15 ± 0.64 ng/mL vs. 0.12 ± 0.04 ng/mL, $p < 0.01$).

Conclusion. The study allowed clarifying the pathogenic significance of increased intestine permeability in development of inflammations and identifying early markers of kidney and urinary tract damages (L-FABP, I-FABP, BPI). Increased urinary I-FABP and zonulin levels can predict UTIs in infants and toddlers.

Keywords: fatty acid-binding protein, membrane permeability-increasing protein, urinary tract infections.

Contributions: Ni, A.N. and Shumatova, T.A. — study design, collection of data for analysis, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Sergeeva, E.V. and Prikhodchenko, N.G. — collection of materials for the study, text of the article, review of thematic publications, data processing, data analysis and interpretation; Zernova, E.S. and Bykova, O.G. — data processing, data analysis and interpretation, text of the article.

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

For citation: Ni A.N., Shumatova T.A., Sergeeva E.V., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S., Bykova O.G. Endogenous Proteins in Infants and Toddlers with Urinary Tract Infections. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 44–47. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-44-47

ВВЕДЕНИЕ

Частота заболеваний мочевыделительной системы у детей имеет тенденцию к неуклонному росту, в основном за счет инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). ИМВП у детей до 18 лет занимает 2–3-е место среди бактериальной патологии, а в возрасте до 2 лет — первое место [1–3]. Интерес к данному заболеванию связан прежде всего с его высокой распространенностью, а также с развитием тяжелых осложнений вплоть до формирования хронической почечной недостаточности [1].

Нередко дебют патологии мочевой системы у детей, особенно грудного и раннего возраста, имеет маломанифестный характер, а сама патология приобретает латентное течение, что, безусловно, затрудняет своевременную диагностику и отдаляет начало адекватных терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий [1].

Недооценка тяжести инфекционного процесса, позднее назначение этиотропной терапии могут привести к фиброзу в почечной паренхиме, поэтому необходим поиск предикторов развития инфекционного воспаления мочевыделительной системы. Актуальность поиска ранних информативных биомаркеров обусловлена также тем, что в детском возрасте возможно обратное развитие повреждения почек и восстановление функции органа.

В качестве ведущего пути инфицирования мочевого тракта всегда рассматривался восходящий. На сегодняшний день доказано, что приоритетным источником возбудителей ИМВП является кишечник. При этом основная роль отводится сложному процессу, при котором происходит последовательная транслокация бактерий (энтеробактерий, энтерококков и др.) из кишечника в мезентериальные лимфоузлы, а затем в кровеносное русло (вены портальной системы) с последующим лимфогенным или гематогенным инфицированием почечной ткани.

Таким образом, в патогенезе ИМВП у детей грудного и раннего возраста существенное значение имеет повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ [1, 4, 5], в связи с чем перспективно использование информативных биомаркеров в качестве предикторов при заболеваниях почек для оценки проницаемости кишечного барьера.

В литературе широко обсуждается роль эндогенных пептидов в развитии воспаления почек и мочевых путей, включая плазменные белки, связывающие жирные кислоты (fatty-acid-binding proteins, FABP), и бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран клеток (bactericidal/permeability-increasing protein, BPI).

Семейство FABP состоит из сравнительно большого количества различных изомеров, из которых печеночная (liver)

(L-FABP) форма экспрессируется преимущественно в печени и почках, а кишечная (intestine) (I-FABP) — в кишечнике [6, 10].

В исследованиях именно печеночная форма в настоящее время рассматривается как один из потенциальных лабораторных маркеров раннего повреждения почек. Согласно литературным данным, в моче здорового человека практически не определяются белки семейства FABP, но их экскреция значительно возрастает при повреждении почечной ткани. Повышенная экспрессия L-FABP в клетках канальцев и его выделение с мочой были описаны только на животных моделях при остром почечном повреждении [8].

Показан защитный эффект L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почки при перегрузке проксимальных канальцев белком, а также при односторонней обструкции мочеточника. Установлена роль L-FABP, определяемого в моче, как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и острой почечной недостаточности [9, 10].

Помимо этого, L-FABP является индикатором ранней стадии диабетической нефропатии у пациентов с СД 1 типа. Определение уровня экскреции L-FABP в моче позволяет выявлять пациентов, у которых происходит снижение скорости клубочковой фильтрации еще до появления микроальбуминурии, что, вероятно, может быть использовано в комплексной оценке функции почек у больных с СД 1 типа [8].

Антимикробный пептид — бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран клеток, локализуется в азурофильных гранулах нейтрофилов [11, 12]. Концентрация BPI в сыворотке крови увеличивается при воспалительных заболеваниях и аллергических реакциях. BPI играет важную роль в обнаружении и нейтрализации грамотрицательных бактерий, в том числе *Neisseria meningitidis* [13]. BPI мобилизуется из нейтрофилов в ответ на вторжение грамотрицательных бактерий, связывается с липополисахаридом на поверхности клетки, увеличивает проницаемость бактериальной мембраны и ингибирует процессы клеточного деления, способствуя внутриклеточной и внеклеточной гибели бактерий, нейтрализации эндотоксина [14].

Особый интерес вызывает изучение роли зонулина, единственного физиологического модулятора межклеточного взаимодействия на плотных контактах и известного маркера повышенной проницаемости кишечника, в развитии воспалительных заболеваний мочевыводящей системы.

В доступной нам литературе не удалось найти данные об изучении содержания FABP, BPI и зонулина в биологических жидкостях у пациентов с ИМВП, в том числе у детей.

Целью нашего исследования стало определение диагностической и патогенетической значимости FABP, BPI и зонулина у детей грудного и раннего возраста с ИМВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено контролируемое клиническое исследование детей, находившихся на обследовании и лечении в специализированных (нефрологическом, патологии детей раннего возраста) отделениях ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» г. Владивостока (главный врач — к. м. н. Горелик Н.В.) с 2016 по 2020 г.

Под нашим наблюдением находились 34 ребенка (основная группа) в возрасте с 29-го дня жизни и до 2 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, которым в результате комплексного обследования выставлен диагноз ИМВП. Диагностика заболеваний осуществлялась в соответствии со стандартами Федеральных клинических рекомендаций Союза педиатров России (2018), рекомендаций Европейской ассоциации урологов/Европейского общества педиатрической урологии «Инфекции мочевых путей у детей» (2015).

В группу контроля включили 20 относительно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу, не имевших в анамнезе и на момент исследования заболеваний почек и кишечника, без изменений в анализах мочи. Группы обследованных детей не различались между собой по возрастному и массо-ростовым показателям ($p > 0,05$).

К критериям исключения из исследования относили возраст менее 29 дней жизни и старше 2 лет 11 месяцев и 29 дней, отсутствие информированного согласия родителей или законных представителей ребенка, отказ законного представителя пациента от включения в исследование, наличие сопутствующей инфекционной патологии или обострения хронического заболевания на момент обследования, подозрение на генетическое заболевание.

Родители всех пациентов оформили письменное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных Приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н.

У всех участников основной и контрольной групп в сыворотке крови определяли содержание печеночной и кишечной форм FABP и бактерицидного белка BPI, а в моче — I-FABP и зонулина. Исследование проводили методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) на иммуноферментном автоматическом анализаторе с использованием реактивов фирмы Hycult Biotech (США) и Cloud-Clone Corp. (ССС, США).

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета специализированных программ для исследований (Excel-2010 и Statistica 10) на персональном компьютере на базе процессора Intel Core i3. Результаты исследования обработаны с использованием методов непараметрической статистики. Характеристики групп пациентов по количественным признакам сравнивались при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ клинико-лабораторных проявлений заболевания у детей основной группы: у 23 (67,6%) пациентов отмечался интоксикационный синдром, проявлявшийся

повышением температуры тела до фебрильных цифр, снижением аппетита, слабостью, темными кругами вокруг глаз, бледностью кожных покровов. Пастозность век по утрам зарегистрирована у 5 (14,7%) больных.

Расстройства мочеиспускания в виде болезненных позывов на мочеиспускание или беспокойства при мочеиспускании наблюдались у 24 (70,6%) больных. У 3 (8,8%) детей имели место уменьшение числа микций и задержка опорожнения мочевого пузыря после ночного сна. Неприятный запах мочи отмечался у 10 (29,4%) пациентов.

Мочевой синдром проявлялся лейкоцитурией (100%), гематурией у 4 (11,8%) больных; протеинурия (степень ее варьировала от 0,004 до 0,363 г/л, в среднем $0,15 \pm 0,046$ г/л) выявлена у 4 (11,8%) детей (суточная потеря белка не превышала 1 г).

Повышение суточной экскреции оксалатов (более 1 мг/кг/сутки) зарегистрировано у 13 (38,2%) больных. Диагностическая бактериурия (более 10^5 КОЕ/мл) найдена у всех 34 (100%) детей.

В микробном пейзаже преобладала энтеробактериальная урофлора. В 22 (64,7%) пробах мочи выделена *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* — в 4 (11,8%), *Proteus mirabilis* — в 2 (5,9%), *Staphylococcus epidermidis* — в 2 (5,9%), *Enterobacter cloacae* — в 2 (5,9%), *Enterobacter aerogenes* — в 1 (2,9%), *Klebsiella pneumoniae* — в 1 (2,9%).

Воспалительные изменения в клиническом анализе крови в виде лейкоцитоза были у 13 (38,2%) больных, в среднем количество лейкоцитов составило $16,58 \pm 2,11 \times 10^9$ /л. Повышение СОЭ регистрировалось в 7 (20,6%) случаях ($21 \pm 3,28$ мм/ч).

При УЗИ почек у 4 (11,8%) детей выявлена пиелозктазия почек, у одного — гидронефроз, у 2 (5,9%) — удвоение чашечно-лоханочной системы. Функциональное состояние почек было сохраненным у всех пациентов.

В нашем исследовании у детей с ИМВП уровни печеночной и интестинальной фракций FABP в сыворотке крови значительно отличались от показателей у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Содержание BPI было также повышено при его нулевом значении у здоровых детей. Результаты изучения сыворотки крови участников отражены в *таблице*.

Далее мы провели исследование I-FABP и зонулина в моче. У детей с ИМВП уровень I-FABP в моче не так сильно, но все же значимо ($0,11 \pm 0,04$ нг/мл) отличался от такового у здоровых детей ($0,039 \pm 0,009$ нг/мл, $p < 0,05$, критерий Манна — Уитни). Концентрация же зонулина у детей основной группы была увеличена еще существеннее ($3,15 \pm 0,64$ нг/мл против $0,12 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,01$).

Таблица / Table

Содержание белков, связывающих жирные кислоты, и белка, повышающего проницаемость мембран, в сыворотке крови обследованных детей, нг/мл
Serum fatty acid-binding proteins and membrane permeability-increasing proteins, ng/mL

Белки / Protein	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Comparison group
L-FABP	$798,89 \pm 171,69^*$	$175,86 \pm 23,07$
I-FABP	$92,37 \pm 18,53^*$	$19,21 \pm 4,94$
BPI	$105,03 \pm 38,18^*$	0

* $P < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные о повышении уровней FABP в сыворотке крови и моче свидетельствуют о вовлечении системы лигандов FABP в патологический процесс при развитии бактериального воспаления в мочевыводящих путях: в ответ на повреждение клеточных мембран почечной паренхимы и мочевого тракта увеличивается продукция FABP, как печеночной, так и интестинальной фракций.

Повышение концентраций исследуемых форм FABP, особенно L-FABP, отражает прежде всего степень тубулоинтерстициального повреждения почечной паренхимы. Увеличение уровня FABP также направлено на уменьшение оксидативного стресса, что показывает его цитопротективный эффект. Кроме того, полученные данные дают представление о морфофункциональных нарушениях в клеточных структурах не только почечной паренхимы, но и слизистой тонкой кишки, и расширяют представления о механизмах проникновения микробной флоры в мочевыводящие пути. Повышение содержания I-FABP и зонулина в моче может указывать на ведущую патогенетическую роль нарушения кишечного барьера в развитии ИМВП у детей грудного и раннего возраста.

В исследовании мы наблюдали увеличение мочевой экскреции I-FABP в 2,8 раза, тогда как изменения уровней

FABP в сыворотке крови были более выраженными (более чем в 4–5 раз). Известно, что рост содержания FABP в моче связан в основном со значительным повреждением почек, сопровождающимся снижением почечных функций. В нашей основной группе ни у одного ребенка с ИМВП не зарегистрировано нарушение функционального состояния почек. Статистически значимое повышение сывороточных уровней FABP подтверждает роль повреждения кишечного барьера и транслокации микробной флоры при развитии ИМВП.

Увеличение концентрации BPI, выявленное в нашей работе, подчеркивает его антимикробное действие в отношении грамотрицательных бактерий, которые в основном и являются причиной ИМВП у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование позволило уточнить патогенетическую значимость повышенной проницаемости кишечника в развитии воспалительного процесса и выделить ранние маркеры повреждения почек и мочевых путей (белки, связывающие жирные кислоты (FABP), и белок, повышающий проницаемость мембран в сыворотке крови). Увеличение уровней I-FABP и зонулина в моче может служить предиктором инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(1): 99–108. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Urinary tract infection in children: current aspects of etiological diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(1): 99–108. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108
2. Зайцева Е.А., Крукович Е.В., Мельникова Е.А. и др. Роль факторов патогенности *Enterococcus faecalis* в развитии пиелонефрита у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 2: 58–61. [Zaitseva E.A., Krukovich E.V., Melnikova E.A. et al. The role of pathogenicity factors of *Enterococcus faecalis* in the development of pyelonephritis in children. *Pacific Medical Journal*. 2017; 2: 58–61. (in Russian)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.58-61
3. Куприченко Н.Б., Светлова З.В., Смирнова Н.Н. Метаболические основы профилактики инфекции мочевой системы у детей. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2017; 24(1): 22–7. [Kuprienko N.B., Svetlova Z.V., Smirnova N.N. Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2017; 24(1): 22–7. (in Russian)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27
4. Луппова Н.Е., Приворотский В.Ф., Эрман М.В. Клинические и патогенетические параллели поражения пищеварительной и мочевой систем у детей. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова*. 2011; 3(3): 115–21. [Lupnova N.E., Privorotskiy V.F., Erman M.V. Clinical and pathogenetic parallels of involvement digestive and urinary system in children. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2011; 3(3): 115–21. (in Russian)]
5. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010; 1: 92–100. [Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V. Role of intestinal barrier dysfunction in maintenance of chronic inflammatory process of different localization. *Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology*. 2010; 1: 92–100. (in Russian)]
6. Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Зернова Е.С. и др. Особенности метаболизма эндогенных пептидов у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии. *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14(2): 13–7. [Shumatova T.A., Katenkova E.Yu., Zernova E.S. et al. Specificities of metabolism of endogenous peptides in children with gastrointestinal food allergy. *Pediatric Nutrition*. 2016; 14(2): 13–7. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-2-13-17
7. Ни А.Н., Сергеева Е.В., Шишацкая С.Н. и др. Возможности использования белков, связывающих жирные кислоты, в диагностике инфекции мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(4): 242–3. [Ni A.N., Sergeeva E.V., Shishatskaya S.N. et al. Possible use of fatty acid-binding proteins in diagnosis of urinary tract infections in infants and toddlers. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 64(4): 242–3. (in Russian)]
8. Рыжикова Ю.А., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н. Белок, связывающий жирные кислоты, как маркер доклинических стадий диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом 1 типа. В кн.: *Материалы конференции «VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий»*. Москва, 24–28 февраля 2015 г. М.; 2015: 111. [Ryzhikova Yu.A., Saprina T.V., Vorozhtsova I.N. Fatty acid-binding protein as a marker of preclinical studies of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus patients. In: *Proceedings of the VII All-Russia Diabetes Congress "Diabetes mellitus in XXI century: time for networking"*. Moscow, 24–28 February 2015. M.; 2015: 111. (in Russian)]
9. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. *Сообщение I. Нефрология*. 2014; 18(4): 25–35. [Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Communication I. Nephrology*. 2014; 18(4): 25–35. (in Russian)]
10. Khatir D.S., Bendtsen M.D., Birn H. et al. Urine liver fatty acid binding protein and chronic kidney disease progression. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017; 77(7): 549–54. DOI: 10.1080/00365513.2017.1355561
11. Плужников Н.Н., Накатис Я.А., Хурцилава О.Г., ред. *Микроэкология: фундаментальные и прикладные проблемы*. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2012. 304 с. [Pluzhnikov N.N., Nakatis Ya.A., Khurtsylava O.G., eds. *Microecology: fundamental and applied challenges*. SPb.: I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 2012. 304 p. (in Russian)]
12. Akin H., Gülgün T., Türe F. et al. Association between bactericidal/permeability increasing protein (BPI) gene polymorphism (Lys216Glu) and inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2011; 5(1): 14–8. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.08.008
13. Pinkenburg O., Meyer T., Bannert N. et al. The human antimicrobial protein bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) inhibits the infectivity of influenza A virus. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156929. DOI: 10.1371/journal.pone.0156929
14. Balakrishnan A., Chakravorty D. Epithelial cell damage activates bactericidal/permeability increasing-protein (BPI) expression in intestinal epithelium. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1567. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01567

Поступила / Received: 29.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2021



Особенности микробного пейзажа мочи у детей Рязани и Рязанской области с инфекциями мочевыводящих путей

Н.А. Белых¹, С.В. Терещенко², Н.А. Аникеева¹, С.С. Кантулис¹, Н.А. Садомская², Н.Н. Фокичева²

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

² ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11»; Россия, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение спектра уропатогенов и фенотипов их чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) при инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП) у детей Рязани и Рязанской области.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный локальный лабораторный мониторинг микрофлоры мочи с определением ее чувствительности к АМП у 111 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, получавших консервативное лечение по поводу ИМВП в 2020 г. Среди обследованных было 75 (67,6%) девочек и 36 (32,4%) мальчиков. Выделение и видовая идентификация возбудителей производились из образцов мочи, собранных в стерильные одноразовые пластиковые контейнеры до начала антимикробной терапии. Материал доставлялся на исследование в течение 2 ч от момента сбора. Для определения чувствительности микроорганизмов к АМП применяли фенотипический диско-диффузионный метод и аналитический метод инактивации карбапенемов.

Результаты. Доминирующими возбудителями ИМВП являлись *Escherichia coli* (50,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (14,4%). Детерминанты резистентности выявлены у 9,0% и 2,7% уроштаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* и соответственно. Основным механизмом резистентности стала продукция плазмидных β-лактамаз расширенного спектра. В отношении *E. coli* наибольшую активность демонстрировали цефалоспорины III–IV поколения, аминогликозиды, фосфомицин (100%), нитрофурантоин (91,3%) и защищенные аминопенициллины (76,1–86,9%). В отношении *K. pneumoniae* высокую активность проявляли цефалоспорины III–IV поколения и аминогликозиды (100%). Против всех резистентных возбудителей отмечена наибольшая активность цефоперазон-сульбактама, меропенема, имипенема, аминогликозидов (100%), а также тигециклина, нитрофурантоина и фосфомицина против резистентной *E. coli*.

Заключение. В Рязанской области у детей с ИМВП из мочи высевались преимущественно грамотрицательные бактерии (85,6%), среди которых доминировали представители порядка *Enterobacteriales* (81,1%). Детерминанты резистентности к АМП среди данных уроштаммов выявлялись относительно редко (17,8%), все они относились к продуцентам ESBL класса А. Найденные особенности антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов энтеробактерий, с одной стороны, позволяют использовать β-лактамы антибиотиков при эмпирической стартовой терапии, с другой — определяют необходимость внедрения персонализированного подхода к выбору АМП.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, дети, инфекции мочевыводящих путей, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Вклад авторов: Белых Н.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Терещенко С.В. — сбор клинического материала, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Аникеева Н.А. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Кантулис С.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала; Садомская Н.А., Фокичева Н.Н. — сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Белых Н.А., Терещенко С.В., Аникеева Н.А., Кантулис С.С., Садомская Н.А., Фокичева Н.Н. Особенности микробного пейзажа мочи у детей Рязани и Рязанской области с инфекциями мочевыводящих путей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 48–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-48-53



Urine Microbial Landscape in Children with Urinary Tract Infections in Ryazan and Ryazan Region

N.A. Belykh¹, S.V. Tereschenko², N.A. Anikeeva¹, S.S. Kantutis¹, N.A. Sadowskaya², N.N. Fokicheva²

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, Russian Federation 390026

² City Clinical Hospital No.11; 26/17 Novoselov Str., Ryazan, Russian Federation 390037

ABSTRACT

Study Objective: To study a spectrum of uropathogens and their sensitivity to antimicrobials in urinary tract infections (UTIs) in children in Ryazan and Ryazan Region.

Белых Наталья Анатольевна — д. м. н., заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2199-6358. <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>. E-mail: nbelyh68@mail.ru

Терещенко Софья Викторовна — заведующая бактериологической лабораторией, врач-бактериолог ГБУ РО «ГКБ № 11». 390037, Россия, г. Рязань, ул. Новосёлов, д. 26/17. eLIBRARY.RU SPIN: 1010-7818. <https://orcid.org/0000-0002-0532-998X>. E-mail: tereshhenko-72@bk.ru (Окончание на с. 49.)

Study Design: retrospective study.

Materials and Methods. We conducted a retrospective local laboratory monitoring of urinary microflora and analysed its sensitivity to antimicrobials in 111 patients aged 2 months to 17 years old who were undergoing traditional UI therapy in 2020. The study group comprised 75 (67.6%) girls and 36 (32.4%) boys. Pathogen isolation and type identification were performed using urine specimens collected in sterile disposable plastic containers prior to antimicrobial therapy. Material was delivered for analysis within 2 hours from collection. For testing of pathogen sensitivity to antimicrobials, we used the phenotyping diffusion test and an analytical test for carbapenems inactivation.

Study Results. Prevailing causative agents of UIs were *Escherichia coli* (50.4%) and *Klebsiella pneumoniae* (14.4%). Resistance determinants were found in 9.0% and 2.7% of *E. coli* and *K. pneumoniae* urological strains, respectively. The main mechanism of resistivity was production of wide spectrum plasmid β -lactamases. The highest activity in *E. coli* was demonstrated by generation III–IV cephalosporins, aminoglycosides, fosfomicin (100%), nitrofurantoin (91.3%), and aminopenicillins (76.1–86.9%). For *K. pneumoniae*, generation III–IV cephalosporins and aminoglycosides were most potent (100%). All resistant pathogens were sensitive to cefoperazone sulbactam, meropenem, imipenem, aminoglycosides (100%); tigecycline, nitrofurantoin, and fosfomicin were most potent against *E. coli*.

Conclusion. Children with UIs in Ryazan Region had mostly gram-negative bacteria in their urine (85.6%), *Enterobacteriales* (81.1%) being a prevailing type. Antimicrobials resistance determinants were quite rare (17.8%) in these urine isolates; all of them were class A ESBL producers. These characteristic features of antibiotic resistance of uropathogenic enterobacteria strains allow using β -lactam antibiotics in empiric initial treatment and emphasizing the need in patient-specific selection of antimicrobials.

Keywords: antibacterial therapy, antibiotic resistance, children, urinary tract infections, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Contributions: Belykh, N.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Tereschenko, S.V. — clinical material collection, statistical data processing, text of the article; Anikeeva, N.A. — data analysis and interpretation, text of the article; Kantutis, S.S. — review of thematic publications, clinical material collection; Sadomskaya, N.A. and Fokicheva, N.N. — clinical material collection.

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

For citation: Belykh N.A., Tereschenko S.V., Anikeeva N.A., Kantutis S.S., Sadomskaya N.A., Fokicheva N.N. Urine Microbial Landscape in Children with Urinary Tract Infections in Ryazan and Ryazan Region. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 48–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-48-53

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) — группа микробно-воспалительных заболеваний, при которых в большинстве случаев требуется назначение антибиотикотерапии. Среди госпитализированных детей раннего возраста с лихорадкой ИМВП встречаются в 10–15% случаев.

Девочки страдают ИМВП чаще, что связано с анатомо-физиологическими особенностями организма [1, 2]. По данным Американской академии педиатрии, для лечения ИМВП у детей рекомендована антимикробная терапия, препаратами выбора являются защищенные аминопенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота), ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) или цефалоспорины II–III поколений, а также уреидопенициллины [3, 4].

Спектр микрофлоры, выделяемой при ИМВП, многообразен и зависит от возраста, пола, пути инфицирования и формы заболевания. Энтеробактерии, стафилококки и энтерококки — наиболее частые возбудители инфекции мочевой системы. Совокупный удельный вес энтеробактерий (с доминированием среди них *Escherichia coli*), энтерококков (преимущественно *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*) и стафилококков (главным образом *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*) в структуре этиологических агентов неспецифических уроинфекций достигает 90–95%, они ассоциируются с развитием как цистита, так и пиелонефрита [5, 6]. Подобная закономерность связана с видовыми особенностями факторов уропатогенности указанных возбудителей [7–10].

По результатам исследования ДАРМИС, общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* при ИМВП составила 79,8%, из них *E. coli* выявлена у 61,4% пациентов [7].

Актуальность рационального выбора антимикробного препарата (АМП) при лечении ИМВП у детей обусловлена ростом антибиотикорезистентности урофлоры, даже при внебольничных заболеваниях [11–13].

Антибиотикорезистентность (АР) в современном мире — это глобальная проблема, она затрагивает интересы всего мирового сообщества и ставит под угрозу лечение многих инфекционных заболеваний. ВОЗ еще в 2001 году предложила Глобальную стратегию в отношении сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам. Резистентность к АМП подчеркивается в докладе ВОЗ (2014), имеет глобальный масштаб и представляет угрозу для жизни и здоровья детей и подростков [14, 15]. Согласно оценкам международных экспертов, АР является причиной более 700 тыс. смертельных случаев ежегодно (в т. ч. в Европе — 22 тыс. случаев). Предполагается, что к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн человек [15]. Опубликованный в 2016 году глобальный метаанализ, посвященный АР уропатогенов у детей, включает 58 исследований и около 78 тыс. штаммов *E. coli*. Он показал, что АР существенно выше в странах безрецептурной продажи АМП, чем в государствах, где антибиотики продаются строго по рецепту. Штаммы *E. coli*, выделенные из мочевых путей у детей, которые ранее получали АМП, имели более высокий уровень АР, которая сохранялась на протяжении 6 месяцев [8]. Обращают на себя внимание результаты исследования ДАРМИС (2017), свидетельствующие о росте резистентности к большинству АМП и среди внебольничных штаммов порядка *Enterobacteriales*, в частности *E. coli*, в России [7].

Мониторинг резистентности урофлоры носит многоцентровой международной характер. Например, исследование

Аникеева Наталья Александровна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 5495-1140. <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>. E-mail: natasha782@inbox.ru

Кантутис Светлана Сергеевна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. <https://orcid.org/0000-0001-8617-0024>. E-mail: veta.1101@mail.ru

Садомская Надежда Александровна — заведующая педиатрическим отделением ГБУ РО «ГКБ № 11». Россия, г. Рязань, ул. Новосёлов, д. 26/17. eLIBRARY.RU SPIN: 6946-4201. <https://orcid.org/0000-0001-7337-6891>. E-mail: sadomskayan@list.ru

Фокичева Наталья Николаевна — к. м. н., заместитель главного врача по педиатрической помощи и параклинике ГБУ РО «ГКБ № 11». Россия, г. Рязань, ул. Новосёлов, д. 26/17. eLIBRARY.RU SPIN: 1856-4420. <https://orcid.org/0000-0002-8141-1949>. E-mail: fokichevann@bk.ru (Окончание. Начало см. на с. 48.)

ECO-SENS Project, проведенное на территории стран Европы и Канады, подтвердило предположение о существовании значительных географических отличий в уровне и характере АР микроорганизмов (МО). Например, частота выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ко-тримоксазолу, колебалась от 12,2% в Великобритании до 25,7% в Испании, а к ципрофлоксацину — 0,6% и 14,7% соответственно [12].

В РФ в 2017 году принята Стратегия предупреждения АР на период до 2030 года. Ее целями являются предупреждение и ограничение АР на территории РФ [15]. Среди задач — обеспечение системного мониторинга распространенности АР и изучение механизмов ее возникновения.

В связи с существованием региональных отличий в уровне АР важно проведение локального мониторинга резистентности возбудителей ИМВП. Данные о структуре уропатогенов и их чувствительности к АМП при различных формах ИМВП были получены в ходе многоцентровых проспективных эпидемиологических исследований (УТИАР-I, УТИАР-II, АРМИД, АРИМБ), организованных Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России [15].

Среди уропатогенов с детерминантами резистентности в настоящее время ведущее место занимают представители порядка *Enterobacterales*, являющиеся продуцентами плазмидных β -лактамаз расширенного спектра (ESBL класса А), обуславливающих устойчивость флоры к β -лактамам антибиотиками. Вызывает тревогу увеличение частоты выявления карбапенемаз, β -лактамаз, AmpC, комбинированных механизмов (ESBL + AmpC/MBL/OXA/KPC, комбинаций указанных механизмов резистентности к АМП с утратой поринов, изолированного варианта потери поринов, являющегося фенотипом резистентности ко всем β -лактамам, в т. ч. карбапенемам, в отсутствие продукции карбапенемаз) [15].

Таким образом, региональные исследования и мониторинг резистентности имеют большое значение для эффективной терапии ИМВП и профилактики осложнений, что определяет актуальность проведенной нами работы.

Цель исследования: изучить структуру уропатогенов и фенотипы их чувствительности к АМП при ИМВП у детей в Рязани и Рязанской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный локальный лабораторный мониторинг микробиологического пейзажа мочи с оценкой уровня чувствительности к АМП у 111 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, получавших консервативное лечение по поводу ИМВП в педиатрическом отделении ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11» (г. Рязань) в 2020 году. Среди обследованных было 75 (67,6%) девочек и 36 (32,4%) мальчиков.

Выделение и видовая идентификация возбудителей производились на базе бактериологической лаборатории ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11» (г. Рязань) из образцов мочи, собранных после предварительного туалета наружных половых органов в стерильные одноразовые пластиковые контейнеры до начала антимикробной тера-

пии. Материал доставлялся на исследование в течение 2 ч от момента сбора.

Исследование проводилось на микробиологическом анализаторе LabSystems iEMS Reader с использованием программы BACT, коммерческих тест-систем ENTERotest 16 (Erba Lachema, Чехия), аналитического хроматографического метода (Системы индикаторные бумажные для идентификации МО, фирма «Микроген», Россия) и иммунологического латексного метода для детекции антигенов стрептококков групп А, В, С и D (Oxoid Ltd., Великобритания).

Для определения категории чувствительности МО к АМП применяли фенотипический диско-диффузионный метод (ДДМ)¹ и аналитический метод инактивации карбапенемов². При лабораторном мониторинге полученных результатов по определению категорий чувствительности использована актуальная версия руководства EUCAST.

Клинически значимый рост учитывался при выявлении в образцах мочи представителей порядка *Enterobacterales* и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) в любом количестве, поскольку при проведении скрининга на продукцию ESBL, AmpC и CPE (карбапенемазопродуцирующие штаммы энтеробактерий) обнаруживалась продукция клинически и/или эпидемиологически значимых механизмов резистентности, в т. ч. и в крайне низких титрах (менее 10³ КОЕ/мл). Одной из причин детекции проблемных резистентных возбудителей (ПРВ) в крайне низких или низких титрах может являться их бессимптомное носительство [16].

При высеве других МО, например представителей рода стафилококков, стрептококков или грибов, клинически значимым титром признавалась микробная нагрузка $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы «Журнал микробиолога» (разработчик — ТОО «Восточная Корона»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В микробном пейзаже урологической флоры из 204 проб мочи 111 детей регистрировался значительный удельный вес грамотрицательных МО — 85,6% (n = 95) — с абсолютным доминированием МО порядка *Enterobacterales* как в общем спектре флоры — 81,1% (n = 90), так и внутри грамотрицательной группы — 94,7% (n = 90) (табл. 1).

Доминирующим возбудителем являлась *E. coli* как в целом в этиологической структуре возбудителей ИМВП (50,4%), так и в группе энтеробактерий (порядок *Enterobacterales*) (62,2%). Доминантом бактериурии у детей с ИМВП была *E. coli* без детерминант резистентности, она высевалась в 41,4% от общего спектра МО. Частота встречаемости детерминант резистентности внутри вида *E. coli* составила 9,0%: *E. coli* ESBL — 8,1%, *E. coli* ESBL + АГМф (АГМф — аминокликозид-модифицирующие ферменты, обуславливающие неэффективность группы аминокликозидов) — 0,9%.

Второе место по распространенности занимала *K. pneumoniae*, составляя 14,4% в общем спектре МО и 17,7% среди порядка *Enterobacterales*. Детерминанты резистентности детектированы у 2,7% штаммов данного вида ПРВ: *K. pneumoniae* ESBL — 1,8%, *K. pneumoniae* ESBL + плазмидные AmpC — 0,9%.

¹ Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. URL: <http://www.eucast.org> (дата обращения — 10.10.2021).

² Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.0, июль 2017 г. URL: <http://old.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-guideline-on-detection-of-resistance-mechanisms-2.0-rus.pdf> (дата обращения — 10.10.2021).

Спектр флоры, высеваемой из мочи детей с инфекциями мочевыводящих путей в 2020 г.
Flora in urine of children with urinary tract infections in 2020

Таксономическая принадлежность микроорганизмов (МО) / Taxonomic nomenclature of microorganisms (MO)	Число детей / No. of children (n = 111)	Удельный вес в идентификационном спектре МО / Share in the identification spectrum of MOs, %	Удельный вес МО внутри порядка, группы, вида / MOs share in the rank, group, type, %
Грамотрицательные МО / Gram-negative MOs	95	85,6	–
<i>Enterobacterales</i>	90	81,1	94,7
<i>Escherichia coli</i> :	56	50,4	62,2
• <i>E. coli</i> ;	46	41,4	51,1
• <i>E. coli</i> ESBL класса А / <i>E. coli</i> ESBL, class A;	9	8,1	10,0
• <i>E. coli</i> ESBL класса А + АГМф / <i>E. coli</i> ESBL, class A + AGFe	1	0,9	1,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> :	16	14,4	17,7
• <i>K. pneumoniae</i> ;	13	11,7	14,4
• <i>K. pneumoniae</i> ESBL класса А / <i>K. pneumoniae</i> ESBL, class A;	2	1,8	2,2
• <i>K. pneumoniae</i> ESBL класса А + плазмидные AmpC / <i>K. pneumoniae</i> ESBL, class A + plasmid AmpC	1	0,9	1,1
<i>Enterobacter cloacae</i> complex:	10	9,0	11,1
• <i>E. cloacae</i> complex;	8	7,2	8,9
• <i>E. cloacae</i> complex ESBL класса А / <i>E. cloacae</i> complex ESBL, class A;	1	0,9	1,1
• <i>E. cloacae</i> complex ESBL класса А + АГМф / <i>E. cloacae</i> complex ESBL, class A + AGFe	1	0,9	1,1
<i>Proteus mirabilis</i> :	8	7,2	8,9
• <i>Morganella morganii</i> ;	6	5,4	6,7
• <i>M. morganii</i> ESBL класса А / <i>M. morganii</i> ESBL, class A;	1	0,9	1,1
• <i>P. mirabilis</i>	1	0,9	1,1
Неферментирующие грамотрицательные бактерии / Nonfermentable gram-negative bacteria :	5	4,5	100,0
• <i>P. aeruginosa</i> ;	4	3,6	80,0
• <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> complex	1	0,9	20,0
Грамположительные МО / Gram-positive MOs	16	14,4	–
<i>Candida albicans</i>	7	6,3	100,0
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. agalactiae</i> группы В) / <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. agalactiae</i> , group B)	4	3,6	100,0
<i>Enterococcus</i> spp.:	3	2,7	100,0
• <i>E. faecium</i> ;	2	1,8	66,7
• <i>E. faecalis</i>	1	0,9	33,3
<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i>)	2	1,8	100,0

Примечание. Здесь и в таблице 2: АГМф — аминогликозид-модифицирующие ферменты, обуславливающие неэффективность группы аминогликозидов.

Note. Legend for Table 1 and Table 2: AGFe: aminoglycoside-modifying enzymes making aminoglycosides inefficient.

Реже выделялись *Enterobacter cloacae* complex и группа *Proteus mirabilis* (виды *P. mirabilis* и *Morganella morganii* объединены из-за их таксономической близости).

В единичных случаях у *E. coli* (n = 1) и *E. cloacae* complex ESBL (n = 1) встречались комбинированный механизм резистентности к β-лактамам АМП и продукция АГМф. У выявленной грамотрицательной флоры не детектирована продукция изолированных цефалоспоринов AmpC и карбапенемаз — MBL класса В, KPC класса А (карбапенемаз *K. pneumoniae*), группы OXA-48-подобных класса D.

Доля неферментирующих грамотрицательных бактерий в общем спектре составила 4,5%, они представлены в основном *P. aeruginosa* — 3,6%. Высев грамположительных МО получен

в 14,4% случаев, что в 5,6 раз меньше, чем грамотрицательных МО. Спектр грамположительных МО включал грибы *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae* группы В, *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus aureus*. Детерминанты резистентности, присущие грамположительной флоре (MRSA, М-фенотип, индуцибельный MLSB фенотип, VRE), не выявлены.

Детерминанты резистентности обнаружены у МО, относящихся к порядку *Enterobacterales* (n = 16): 17,8% среди всего порядка *Enterobacterales* (табл. 2) и 14,4% в общем спектре возбудителей ИМВП у детей. Продукция ESBL класса А определялась во всех случаях, и в трех из них выявлены комбинированные механизмы резистентности: ESBL + АГМф (*E. cloacae* complex, *E. coli*) и ESBL + плазмидные AmpC (*K. pneumoniae*).

Внутривидовая встречаемость продукции детерминант резистентности к антимикробным препаратам у микроорганизмов порядка *Enterobacteriales*, выделенных из мочи детей, n (%)

Intragroup incidence of antimicrobials resistance determinant production in *Enterobacteriales* isolated from children urine, n (%)

Механизмы резистентности / Mechanisms of resistance	Всего микроорганизмов / Total microorganisms (n = 90)	<i>Escherichia coli</i> (n = 56)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 16)	<i>Enterobacter cloacae</i> complex (n = 10)	Группа <i>Proteus mirabilis</i> (n = 8)
Отсутствие механизмов / No mechanisms	74 (82,2)	46 (82,1)	13 (81,2)	8 (80)	7 (87,5)*
Наличие механизмов / Mechanisms	16 (17,8)	10 (17,9)	3 (18,8)	2 (20)	1 (12,5)**
ESBL класса A / ESBL, class A:	16 (17,8)	10 (17,9)	3 (18,8)	2 (20)	1 (12,5)**
• ESBL класса A / ESBL, class A;	13 (14,5)	9 (16,1)	2 (12,5)	1 (10)	1 (12,5)**
• ESBL класса A + АГМф / ESBL, class A + AGFe;	2 (2,2)	1 (1,8)	0	1 (10)	0
• ESBL класса A + плазмидные AmpC / ESBL, class A + plasmid AmpC	1 (1,1)	0	1 (6,3)	0	0

* *Morganella morganii* и *Proteus mirabilis*.

** *Morganella morganii*.

* *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis*.

** *Morganella morganii*.

Удельный вес комбинированных механизмов в общем идентификационном спектре порядка *Enterobacteriales* был незначительным — 3,3% (n = 3). Основным носителем приобремененных детерминант резистентности являлась *E. coli*, составляя в общем микробном пейзаже урологической флоры 9,0%, а среди порядка *Enterobacteriales* — 11,1% (n = 10).

Во всех случаях обнаружения механизмов резистентности использовался аналитический метод инактивации карбапенемов. В результате проведенного тестирования продуценты карбапенемаз среди представителей порядка *Enterobacteriales* не найдены. Однако данный метод не позволяет дифференцировать тип продукции карбапенемаз — MBL класса B, KPC класса A, группу OXA-48-подобных класса D, — но при этом эффективно выявляет факт гидролиза меропенема микроорганизмом.

Оценка активности АМП в отношении основных возбудителей ИМВП у детей продемонстрировала, что против *E. coli* с обычным фенотипом чувствительности 100% активны *in vitro* цефалоспорины III–IV поколения, аминогликозиды и фосфомицин. Для этого вида МО частота устойчивости к нитрофурантоину составила 8,7%, к пенициллину-ингибиторам ESBL — 13,1–23,9%, к ампициллину — 52,2%.

В отношении *E. coli*, обладающей детерминантами резистентности ESBL и ESBL + АГМф, оказались ожидаемо неэффективными незащищенные пенициллины, цефалоспорины I–IV поколения, монобактам (азтреонам), но отмечена высокая (100%) активность *in vitro* цефоперазон-сульбактама, карбапенемов, фосфомицина, нитрофурантоина, тигециклина, аминогликозидов (при отсутствии продукции АГМф). Уровень активности защищенных пенициллинов — 40–50%, что почти в 2 раза меньше в сравнении с таковой против *E. coli* без механизма резистентности.

Цефалоспорины III–IV поколения и аминогликозиды проявляли высокую активность (100%) в отношении *K. pneumoniae* с обычным фенотипом чувствительности. Показатель активности защищенных пенициллинов был существенно ниже, чем цефалоспоринов для *K. pneumoniae* и защищенных пенициллинов для *E. coli* (40–60% и 76,1–86,9% соответственно).

При выявлении *K. pneumoniae* — продуцента ESBL и ESBL + AmpC — определена нулевая активность незащищенных и защищенных пенициллинов, цефалоспоринов III–IV поколения, монобактама. Против *K. pneumoniae* — продуцента ESBL и ESBL + AmpC — были высокоактивны (100%) *in vitro* цефоперазон-сульбактам, карбапенемы, аминогликозиды, а в 33,3% — хлорамфеникол.

Среди ПРВ отсутствовали *Enterobacteriales*, продуцирующие карбапенемазы (CPE), — MBL, KPC и группа OXA-48-подобных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты локального микробиологического мониторинга, проведенного в 2020 году, свидетельствуют о том, что в Рязанской области у детей с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) из мочи высевались преимущественно грам-отрицательные бактерии (85,6%), среди которых доминировали представители порядка *Enterobacteriales* (81,1%), в частности *Escherichia coli* (50,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (14,4%). Частота встречаемости микроорганизмов другой видовой/родовой принадлежности была значительно ниже (1,8–9%). Подобная таксономическая структура возбудителей ИМВП у детей в целом характерна для большинства регионов Российской Федерации [17].

Следует отметить, что среди уропатогенных штаммов бактерий, относящихся к порядку *Enterobacteriales*, детерминанты резистентности к антимикробным препаратам (АМП) выявлялись относительно редко — у 17,8% уроизолятов, причем все они относились к продуцентам ESBL класса A. Комбинированные механизмы устойчивости (в частности, ESBL + АГМ ферменты и ESBL + плазмидные AmpC) регистрировались в единичных случаях. В изученной выборке бактериальных штаммов отсутствовали уроизоляты микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз. Эти данные указывают на то, что доминирующие возбудители ИМВП у детей Рязанской области пока обладают ограниченным арсеналом механизмов резистентности к АМП.

Выявленные особенности антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов энтеробактерий как приоритетных

возбудителей ИМВП у детей, с одной стороны, позволяют использовать β -лактамы антибиотики при эмпирической стартовой терапии, с другой — определяют необходимость

внедрения персонализированного подхода к выбору АМП для повышения эффективности консервативного лечения подобных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шшиморов И.Н., Магницкая О.В., Шаталова О.В. и др. Инфекции мочевыводящих путей у детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020; 2(74): 3–8. [Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Shatalova O.V. et al. Urinary tract infections in children. Journal of Volgograd State Medical University. 2020; 2(74): 3–8. (in Russian)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-3-8
2. Обухова А.Н., Туш Е.В., Киреев Д.А. и др. Динамика микробного пейзажа мочи у детей с инфекциями мочевыводящей системы в многопрофильных стационарах. Современные технологии в медицине. 2019; 11(2): 115–22. [Obukhova A.N., Tush E.V., Kireev D.A. et al. Dynamics of urine microbial landscape in children with urinary tract infections treated in multi-discipline hospitals. Modern Technologies in Medicine. 2019; 11(2): 115–22. (in Russian)]. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.17
3. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts K.B. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011; 128(3): 595–610. DOI: 10.1542/peds.2011-1330
4. Newman T.B. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. Pediatrics. 2011; 128(3): 572–5. DOI: 10.1542/peds.2011-1818
5. Мельникова Е.А., Лучанинова В.Н., Зайцева Е.А. и др. Структура и распространенность уропатогенов при инфекции мочевой системы у детей. Экология человека. 2016; 12: 16–21. [Melnikova E.A., Luchaninova V.N., Zaitseva E.A. et al. The uropathogens structure and prevalence in the urinary tract infection in children. Human Ecology. 2016; 12: 16–21. (in Russian)]
6. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б. и др. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? Медицинский совет. 2017; 1: 180–5. [Zakharova I.N., Machneva E.B., Mumladze E.B. et al. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children: what's new? Medical Council. 2017; 1: 180–5. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-180-185
7. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(1): 99–108. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Urinary tract infection in children: current aspects of etiological diagnosis and treatment. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017; 62(1): 99–108. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108
8. Bryce A., Hay A.D., Lane I.F. et al. Global prevalence of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016; 352: i939. DOI: 10.1136/bmj.i939
9. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Плотникова С.В. и др. Диагностика инфекции мочевой системы у детей: все ли мы знаем сегодня? Оренбургский медицинский вестник. 2017; 5(3 прил.): 10–14. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Plotnikova S.V. et al. Diagnosis of urinary infections in children: are we aware of everything? Orenburg Medical Herald. 2017; 5(suppl. 3): 10–14. (in Russian)]
10. Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурина Т.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей. 2016; 13(1): 17–21. [Margieva T.V., Komarova O.V., Vashurina T.V. et al. Recommendations on diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. Pediatric Pharmacology. 2016; 13(1): 17–21 (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i1.1509
11. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Собенников И.С. Рост антибиотикорезистентности микроорганизмов у больных доброкачественной гиперплазией простаты как медико-социальная проблема. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019; 7(1): 106–12. [Filimonov V.B., Vasin R.V., Sobennikov I.S. Growth of antibiotic resistance of microorganisms in patients with hyperplasia of prostate as a medical and social problem. Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium). 2019; 7(1): 106–12. (in Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ201971106-112
12. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н. и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22(4): 277–86. [Karpov O.E., Gusarov V.G., Zamyatin M.N. et al. Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2020; 22(4): 277–86. (in Russian)]. DOI: 10.36488/ctac.2020.4.277-286
13. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В. и др. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(3): 208–14. [Zhdanova O.A., Nastausheva T.L., Grebennikova I.V. et al. Changes in urine microflora in children with community-acquired urinary tract infection admitted to hospital between 1990 and 2015: a retrospective full-design study of case series. Current Pediatrics. 2018; 17(3): 208–14. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1890
14. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(5): 341–54. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in modern world. Pediatric Pharmacology. 2017; 14(5): 341–54. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782
15. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полрезистентными микроорганизмами: методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(1): 52–83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnych A.V. et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(1): 52–83. (in Russian)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83
16. Воробьева О.Н., Камалева М.Ф., Денисенко Л.И. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей госпитальных инфекций в отделении реанимации. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2009; 17(4): 30–6. [Vorobyeva O.N., Kamaleeva M.F., Denisenko L.I. et al. Nosocomial infections in ICU. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2009; 17(4): 30–6. (in Russian)]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2009430-36
17. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 134–46. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V. et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018”. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2): 134–46. (in Russian)]. DOI: 10.36488/ctac.2019.2.134-146

Поступила / Received: 08.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2021



Современные аспекты диагностики инфекции мочевыводящих путей у детей первых двух лет жизни: ретроспективный анализ серии случаев

Р.А. Ушакова¹, С.П. Бочкарева¹, И.Б. Панкратова²

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

² ГАУЗ Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9»; Россия, г. Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: представить особенности современной картины течения инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) у детей в первые два года жизни и систематизировать диагностические критерии.

Дизайн: ретроспективный анализ серии случаев.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный сплошной анализ 45 (за период 2018–2020 гг.) историй болезни детей в возрасте от месяца до 2 лет с установленной ИМВП. Авторы использовали комплекс жалоб, данные анамнеза, динамику клинических симптомов, материалы лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты. У 91,1% (n = 41) детей первых двух лет жизни, госпитализированных в отделение нефрологии ГАУЗ СО ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга с ИМВП, были обнаружены структурные аномалии органов мочевой системы, а в 35,5% (n = 16) случаев выявлен отягощенный семейный анамнез.

Ведущими симптомами ИМВП стали лихорадка и бледность кожных покровов у 55,5% больных, суборбитальный цианоз у 48,8% и беспокойство при мочеиспускании у 37,8% пациентов. В четверти случаев заболевание протекало бессимптомно, а отражением основного заболевания стали проявления лейкоцитурии и бактериурии.

По материалам лабораторного обследования определяли лейкоцитоз со сдвигом формулы в сторону нейтрофилии у 26,6% больных, при этом повышение уровня скорости оседания эритроцитов коррелировало с уровнем С-реактивного белка ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Лишь в 33,4% случаев удалось обнаружить возбудителей условно-патогенной флоры.

У трети детей отмечали проявления, характерные в совокупности для течения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ): длительный субфебрилитет, гепатомегалию, нормохромную анемию, моноцитоз до 13% (10,9 : 14,02).

Заключение. У детей в первые два года жизни ИМВП дебютирует на фоне структурных аномалий мочевыделительной системы, отягощенного семейного анамнеза и характеризуется определенной совокупностью клинико-лабораторных признаков.

Для расширения диагностических возможностей мы рекомендуем включить в протокол обследования методы ПЦР-диагностики для идентификации ДНК цитомегаловируса из биологических сред ребенка (крови, слюны, мочи) и иммуноферментный анализ серологических маркеров вируса. При обнаружении маркеров репликации ЦМВИ следует персонализировать протокол лечения для достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, цистит, дети, цитомегаловирусная инфекция, моноцитоз.

Вклад авторов: Ушакова Р.А. — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бочкарева С.П. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ, интерпретация, статистическая обработка данных; Панкратова И.Б. — отбор, обследование и лечение пациентов, проверка содержания и корректировка текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ушакова Р.А., Бочкарева С.П., Панкратова И.Б. Современные аспекты диагностики инфекции мочевыводящих путей у детей первых двух лет жизни: ретроспективный анализ серии случаев. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 54–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-54-60



Modern Aspects in Diagnosis of Urinary Tract Infections in Infants and Toddlers: A Retrospective Case Study

R.A. Ushakova¹, S.P. Bochkaeva², I.B. Pankratova²

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

² Children's City Clinical Hospital No.9 of Sverdlovsk Region; 51 Reshetskaya Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620014

ABSTRACT

Study Objective: To present the modern pattern of urinary tract infections (UTIs) in infants and toddlers and to systematise diagnostic criteria.

Study Design: retrospective case study.

Ушакова Рима Асхатовна (**автор для переписки**) — доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и первичной переподготовки ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, д. м. н, доцент. 620014, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 9608-1207. <https://orcid.org/0000-0002-3088-5327>. E-mail: rima.ushakova@mail.ru (Окончание на с. 55.)

Materials and Methods. We conducted a continuous retrospective analysis of 45 medical records (for 2018–2020) of children aged from one month to 2 years old with confirmed UTIs. Authors used a set of complaints, past history, clinical symptoms dynamics, and laboratory and instrumental test results.

Study Results. 91.1% (n = 41) of infants and toddlers hospitalised to Nephrology Unit at Children's City Clinical Hospital No.9 of Ekaterinburg with UTIs had structural anomalies in their urinary system, and 35.5% (n = 16) of cases were associated with a family history.

Most common symptoms of UTIs were fever and pale skin in 55.5% of patients, sub-orbital cyanosis in 48.8% of patients, and unrest during urination in 37.8% of patients. One quarter of cases were asymptomatic; the condition manifested itself through leukocyturia and bacteriuria. Laboratory test results were used to diagnose leucocytosis with neutrophilia in 26.6% of patients; and the increase in erythrocyte sedimentation rate correlated with C-reactive protein levels ($r = 0.57$; $p < 0.05$). We managed to identify opportunistic pathogens only in 33.4% of cases.

One third of children had manifestations that are characteristic of cytomegalovirus infection (CMVI): prolonged subfebrile condition, hepatomegaly, normochromic anemia, monocytosis up to 13% (10.9–14.02).

Conclusion. In infants and toddlers, UTIs are caused by structural abnormalities of the urinary system, a family history and are characterised by a certain set of clinical and laboratory signs.

In order to expand diagnostic capabilities, we recommend including PCR tests for identifying cytomegalovirus DNA from body fluids of a child (blood, saliva, urine) and ELISA testing of serological markers of the virus. If markers of CMVI replication are found, the treatment protocol should be personalised to achieve stable clinical and laboratory remission.

Keywords: urinary tract infection, pyelonephritis, cystitis, children, cytomegalovirus infection, monocytosis.

Contributions: Ushakova, R.A. — study design, text of the article, review of thematic publications, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Bochkareva, S.P. — text of the article, review of thematic publications, clinical material collection, processing, analysis, interpretation, statistical data processing; Pankratova, I.B. — patient selection, examination and management, text review and correction.

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

For citation: Ushakova R.A., Bochkareva S.P., Pankratova I.B. Modern Aspects in Diagnosis of Urinary Tract Infections in Infants and Toddlers: A Retrospective Case Study. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 54–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021- 20-10-54-60

ВВЕДЕНИЕ

Проблема нефрологической патологии у детей раннего возраста занимает особое положение в педиатрии. Это связано с высокой частотой регистрации инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) в детской популяции, составляющей 18 случаев на 1000 детей, при этом заболевание чаще дебютирует в первые годы жизни¹ [1, 2]. Существуют данные о росте удельного веса ИМВП до 36–100 случаев на 1000 детей [3]. Преобладание латентных и маломанифестных форм в раннем возрасте в дальнейшем может привести к рубцовым изменениям почечной ткани с формированием хронической болезни почек². Прогрессирование медицинских аспектов проблемы определяет и ее социальную значимость.

После старта заболевания у 35% детей ИМВП принимает рецидивирующее течение. Среди факторов, провоцирующих рецидивы болезни, приоритетное значение имеют обструктивные уropатии и врожденные аномалии органов мочевой системы [4]. Данная патология часто встречается у недоношенных детей [5]. В нашем исследовании 6,6% детей, рожденных на 34–36-й неделях гестации, дебютировали заболеванием почек в младенчестве.

Есть мнение, что у мальчиков симптомы ИМВП обостряются в первые 6 месяцев жизни, однако ситуация радикально меняется после 12 месяцев, когда заболевание проявляется у девочек³ [2, 6]. Инфекционный агент может вызывать воспаление верхних мочевыводящих путей и протекать с клиникой пиелонефрита. При вовлечении нижних

мочевыводящих путей клиницист, как правило, наблюдает картину цистита.

У новорожденных основными симптомами дебюта заболевания являются лихорадка, чаще до фебрильных цифр, и рвота⁴ [2]. Из неспецифичных проявлений ИМВП у младенца могут быть плохое сосание, частые срыгивания, диарея, недостаточный набор массы тела. В тяжелых случаях отмечают формирование гнойных метастатических очагов в различных органах и признаки сепсиса, проявляющиеся симптомами инфекционного токсикоза в виде лихорадки, вялости, диспепсии, землистой окраски кожи [5, 7].

У детей грудного возраста симптомы обычно остаются неспецифичными: раздражительность, отсутствие аппетита, рвота, бледность, отставание в физическом развитии. И только необъяснимая лихорадка является наиболее частым признаком вялотекущей инфекции у детей первых двух лет жизни⁵ [5].

Специфические симптомы включают поллакиурию либо олигурию, которые можно определить по увеличению или уменьшению количества мокрых подгузников, неприятному запаху мочи и проявлению дискомфорта у ребенка при акте мочеиспускания [8, 9]. На третьем году жизни стартовые маркеры дебюта ИМВП становятся более отчетливыми и локализованными: дизурия, задержка мочеиспускания, энурез, болезненное мочеиспускание, боли в животе, и зачастую все эти симптомы проявляются на фоне лихорадки⁶ [1].

В отечественных клинических рекомендациях диагноз ИМВП может считаться наиболее вероятным при обнаружении

Бочкарева Светлана Павловна — ординатор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620014, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. <https://orcid.org/0000-0003-0314-8302>. E-mail: Sveta_Bochkareva@mail.ru

Панкратова Ирина Борисовна — к. м. н., заведующая нефрологическим отделением ГАУЗ СО ДГКБ № 9. 620134, Россия, г. Екатеринбург, ул. Решетская, д. 51. <https://orcid.org/0000-0002-8904-2113>. E-mail: pankratova.68@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 54.)

¹ Клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей». Союз педиатров России; 2018. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ИМВП%20дети%20СПР.v2%20исп_2018.pdf (дата обращения — 15.09.2020).

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

лейкоцитурии более 25 клеток в 1 мкл или более 10–15 лейкоцитов в поле зрения или при обнаружении бактериурии более 100000 микробных единиц/мл при посеве мочи на стерильность⁷. По данным Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics), ставить диагноз ИМВП детям в возрасте от 2 до 24 месяцев рекомендуется в случае положительного теста на лейкоцитарную эстеразу и при наличии в клиническом анализе мочи пиурии и/или бактериурии.

При проведении катетеризации мочевого пузыря принимают во внимание более 50000 микробных единиц в 1 мл мочи [10]. Эксперты Европейской ассоциации урологии (European Association of Urology) и Европейского общества детской урологии (European Society for Paediatric Urology) утверждают, что рост числа микробных единиц до 1000 в 1 мл катетеризованного образца мочи является достаточным критерием для подтверждения диагноза ИМВП [11].

Таким образом, своевременная диагностика заболеваний органов мочевой системы с учетом собранного анамнеза и данных проведенного комплексного обследования дает возможность прогнозировать тяжелые повреждения почек в раннем возрасте, добиваться клинико-лабораторной ремиссии и контролировать течение болезни.

Цель исследования: представить особенности современной картины течения ИМВП у детей первых двух лет жизни и систематизировать диагностические критерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлен анализ материалов 45 историй болезни детей в возрасте от месяца до 2 лет, госпитализированных за период 2018–2020 гг. в нефрологическое отделение ГАУЗ СО ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга с ИМВП.

Критериями исключения стали дети с гломерулонефритом и мочекаменной болезнью. Авторы анализировали комплекс жалоб, данные анамнеза, динамику клинических симптомов и лабораторных параметров. Общеклинические исследования мочи, крови, биохимический анализ крови, выделение возбудителей в посевах мочи выполняли в лабораториях ДГКБ № 9.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics, 2017⁸. Результаты обследования были обработаны методами описательной статистики с вычислением средних величин, стандартных отклонений и медиан (25-й и 75-й перцентили). Анализ качественных признаков в двух независимых группах выполняли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Сравнение количественных переменных проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнительную оценку эффективности протокола лечения осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Для определения корреляционных связей была использована методика расчета коэффициента Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В нозологической структуре ИМВП были диагностированы хронический пиелонефрит у 40% ($n = 18$) больных, острый пиелонефрит — у 33,3% ($n = 15$), ИМВП — у 26,7% ($n = 12$).

Средний возраст пациентов составил $8,5 \pm 0,6$ месяца, из них мальчиков было 55,5% ($n = 25$), девочек — 44,4% ($n = 20$). Средний возраст мальчиков в момент первой госпитализации — $7,8 \pm 0,8$ месяца, а возраст девочек — $10,1 \pm 1,0$ месяца.

Сопутствующая патология

По данным анамнеза, проведенного обследования методом УЗИ, по материалам микционной цистоуретрографии и экскреторной урографии у 91,1% ($n = 41$) детей были выявлены структурные аномалии мочевыводящих путей, в перечень которых представлены следующие нозологии: пиелозктазия — у 65,8% ($n = 27$) пациентов, гидронефроз — у 31,7% ($n = 13$), пузырно-мочеточниковый рефлюкс — у 31,7% ($n = 13$), при этом у 3 детей диагностировали активный пузырно-мочеточниковый рефлюкс и у 10 — пассивный, со степенью заброса от 2 до 5. Агенезию, аплазию одной почки и подковообразную почку наблюдали у 9,7% ($n = 4$) больных. Врожденные пороки развития мочевой системы определили в антенатальном периоде у 11 детей.

Отягощенность семейного анамнеза по нефрологическим заболеваниям отмечали у 35,5% ($n = 16$) пациентов. Родители подтверждали, что страдают хроническим пиелонефритом (20%), имеют хронический цистит и мочекаменную болезнь (8,8%), односторонний нефроптоз (2,2%), патологическую подвижность одной почки (2,2%), расщепление чашечно-лоханочной системы (2,2%).

ИМВП у детей дебютировала на фоне респираторной инфекции в 44,4% ($n = 20$) случаев. У 25% девочек диагностировали вульвит, подтвержденный детским гинекологом. Известно, что попадание бактериальной флоры из влагалища в мочевыводящие пути может спровоцировать начало инфекционного процесса.

Клинические особенности течения инфекции мочевыводящих путей у детей в первые два года жизни

При госпитализации в нефрологический стационар у 28,9% ($n = 13$) больных структурные изменения регистрировали впервые при проведении УЗИ-обследования на амбулаторном этапе наблюдения. Повышение температуры тела как монотипный дебют болезни отмечали у 11,1% ($n = 5$) детей, лихорадка была у 55,5% ($n = 25$) пациентов. При остром течении ИМВП температурная реакция достигала фебрильных показателей $38,5^\circ\text{C}$ ($37,5 : 39,1$), в то время как при рецидивирующем течении заболевания температурный профиль не превышал субфебрильных значений $37,1^\circ\text{C}$ ($36,6 : 37,9$), где $p = 0,008$.

Наряду с лихорадкой, ведущими признаками заболевания стали бледность кожных покровов, астенизация, суборбитальный цианоз, а 37,8% ($n = 17$) детей проявляли беспокойство при акте мочеиспускания. Суборбитальный цианоз статистически значимо чаще наблюдали при хроническом течении ИМВП ($p = 0,044$), данный симптом был описан исследователями как маркер длительной интоксикации, часто встречающийся при хроническом пиелонефрите⁹. Болезненную реакцию при пальпации живота в околопупочной области мы отмечали лишь у 2 (4,4%) пациентов. Результаты анализа о частоте встречаемости клинических маркеров ИМВП представлены в *таблице 1*.

⁷ Клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей». Союз педиатров России; 2018. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ИМВП%20дети%20СП.в2%20снп_2018.pdf (дата обращения — 15.09.2020).

⁸ IBM. URL: <https://www.ibm.com/ru-ru/analytics/spss-statistics-software> (дата обращения — 15.09.2020).

⁹ Клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей». Союз педиатров России; 2018. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ИМВП%20дети%20СП.в2%20снп_2018.pdf (дата обращения — 15.09.2020).

Таблица 1 / Table 1

**Клинические маркеры дебюта
инфекции мочевыводящих путей
у детей первых двух лет жизни**

**Clinical markers of onset of urinary tract infections
in infants and toddlers**

Признак/симптом / Sign/ symptom	Частота наблюдений / Frequency of observation, % (n)
Повышение температуры тела до $38,8 \pm 0,16$ / Fever 38.8 ± 0.16 C	55,5% (25)
Бледность кожных покровов / Pale skin	55,5% (25)
Суборбитальный цианоз / Sub-orbital cyanosis	48,8% (22)
Беспокойство при мочеиспускании / Unrest during urination	37,8% (17)
Слабость/астенизация / Asthenia	33,3% (15)
Отставание в физическом развитии / Failure to thrive	33,3% (15)
Видимая мутность мочи / Visible cloudy urine	17,8% (8)
Тахикардия / Tachycardia	11,1% (5)
Учащение мочеиспусканий / Increase in frequency of urinations	11,1% (5)
Отсутствие аппетита / Absence of appetite	8,9% (4)
Срыгивания / Spitting up	8,9% (4)
Паратрофия / Paratrophia	8,9% (4)
Раздражительность / Irritancy	8,9% (4)
Неприятный запах мочи / Foul smell of urine	6,7% (3)

**Лабораторные особенности инфекции
мочевыводящих путей у детей
первых двух лет жизни**

По данным общего анализа крови у 40% (n = 18) пациентов была выявлена анемия I–II степени, при этом у 33,3% (n = 15) — гипохромная, а у остальных — нормохромная. В 28,9% (n = 13) случаев анемия была диагностирована у больных с острыми формами ИМВП, а у 11,2% (n = 5) детей — при хроническом течении болезни (p = 0,019). Известно, что течение заболеваний мочевыделительной системы приводит к опосредованным цитокинами нарушениям в системе эритропоэза, что ведет к формированию анемии [12].

У 22,2% больных наблюдали лейкоцитоз — $21,1 (18,3 : 23,1) \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. У детей с острыми формами ИМВП уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови был статистически значимо выше, чем при обострении хронического процесса, а именно $11,3 (9,6 : 19,3) \times 10^9/\text{л}$ против $9,3 (7,8 : 10,5) \times 10^9/\text{л}$ соответственно (p = 0,009).

Повышение показателей СОЭ до 35 мм/ч (21,5 : 39) зарегистрировали у 42,2% (n = 19) больных, поскольку нарастание уровня белков острой фазы воспаления СРБ закономерно приводит к увеличению СОЭ (r = 0,57) [13]. У 84,1% (n = 37) детей исследовали концентрацию СРБ в крови, повышение его значений в пределах 59,5 мг/л (29,2 : 74,1) отмечали у 51,3%

(n = 19) пациентов. Известно, что уровень СРБ возрастает при воспалительном процессе, являясь наиболее специфичным и чувствительным лабораторным индикатором воспаления [14].

Мочевой синдром у обследованных детей являлся отражением основного заболевания. В общем анализе мочи у 86,6% (n = 39) больных мочевой осадок был представлен в виде лейкоцитурии до 42,9 (14,9 : 95,1) в поле зрения. Значимая бактериурия до 100 (30 : 200) микробных единиц в поле зрения зафиксирована у 46,6% (n = 21) детей. Повышение относительной плотности мочи наблюдали в 20% (n = 9) случаев. Обнаруживали также изменения в виде микрогематурии у 28,9% (n = 13) пациентов и в виде микропротеинурии у 22,2% (n = 10).

**Этиология инфекции мочевыводящих путей
у детей в первые два года жизни**

Нефрологи единодушны в том, что у детей частота положительных результатов посева мочи на бактериальную флору не превышает 55% [1]. В нашем исследовании лишь в 33,4% случаев удалось обнаружить возбудителей условно-патогенной флоры, в совокупности это были бактерии *Escherichia coli* (45%), *Klebsiella pneumoniae* (28%), *Enterococcus faecalis* (17%), *Klebsiella oxytoca* (5%), *Proteus mirabilis* (5%).

Результаты лечения

Руководствуясь клиническими рекомендациями, антибактериальную терапию препаратами защищенных пенициллинов либо цефалоспоринов III поколения провели 82,2% (n = 37) больных с ИМВП¹⁰. На втором этапе реабилитации 73,3% (n = 33) пациентам в качестве противомикробных средств назначали нитрофураны. С целью профилактики дисбаланса микробиотоза кишечника 42,2% детей принимали пробиотики [7]. На фоне комплексной противомикробной терапии лабораторные показатели имели положительную динамику (табл. 2). Критерием выписки пациента из стационара было достижение позитивной динамики клинико-лабораторных маркеров воспаления на фоне нормализации общего статуса ребенка.

Сравнительная характеристика

Мы провели сравнительный анализ диагностических маркеров ИМВП у детей первых двух лет жизни и обнаружили признаки, отличные от представленных в действующих клинических рекомендациях. В таблице 3 они выделены курсивом [3].

Согласно клиническим рекомендациям, диагноз ИМВП следует считать наиболее вероятным при лейкоцитурии более 25 в 1 мкл мочи либо в случае обнаружения более 10–15 микробных единиц в поле зрения при посеве мочи на стерильность. Для современной клинической картины ИМВП у детей первых двух лет жизни характерны неспецифические симптомы: лихорадка неясного генеза, бледность кожных покровов, беспокойство при мочеиспускании, слабость, отставание в физическом развитии. При выявлении данной симптоматики следует подробно собрать семейный анамнез, поскольку в трети случаев он оказывается отягощенным, а инструментальные методы обследования позволяют обнаружить у детей признаки обструктивных уропатий и пороки развития почек.

Триггером, запускающим клиническую картину ИМВП, в большинстве случаев является бактериальный агент¹¹ [1]. Но не стоит забывать о вирусной природе заболевания у детей раннего возраста, в частности, вызывает интерес цитомегало-

¹⁰ Клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей». Союз педиатров России; 2018. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ИМВП%20дети%20СПР.v2%20исп_2018.pdf (дата обращения — 15.09.2020).

¹¹ Там же.

вирусная инфекция (ЦМВИ), которая может протекать под маской мононуклеозоподобного синдрома [15–17].

Анализируя материалы исследования, мы обнаружили, что у 33,3% (n = 15) детей формировалось рецидивирующее течение ИМВП после эпизода острого респираторного заболевания, а в клинической картине болезни на фоне длительной лихорадки неясного генеза были выявлены гепатомегалия, нормохромная анемия и моноцитоз до 13% (10,9 :

14,02), где $p < 0,05$. Описанный синдромокомплекс характерен для течения герпесвирусной инфекции 5-го типа.

По данным авторов, ЦМВИ может протекать либо латентно, либо дебютировать под маской острого респираторного заболевания у детей раннего возраста [15, 16]. Поскольку воспаление в мочевыделительной системе может рецидивировать на фоне инфекции, были бы своевременными рекомендации по выполнению процедуры обследования больного

Таблица 2 / Table 2

Динамика лабораторных показателей на фоне противомикробной терапии инфекции мочевыводящих путей

Changes in laboratory parameters after antimicrobial therapy of urinary tract infection

Показатель / Parameter	До лечения / Before therapy	После лечения / After therapy	Разница / Difference	p
Лейкоциты в общем анализе мочи (кл/мкл) / Urine WBC (cell/ μ L)	195,37 \pm 30,35	1,74 \pm 0,41	↓ на 97% / ↓ 97%	p < 0,010
Лейкоциты в общем анализе мочи (п/з) / Urine WBC (cell/HPF)	78,78 \pm 32,27	1,7 \pm 0,41	↓ на 97% / ↓ 97%	p < 0,010
Лейкоциты в общем анализе крови (абс. $\times 10^9$ /л) / Urine WBC (abs. $\times 10^9$ /L)	20,69 \pm 0,82	9,48 \pm 0,42	↓ на 20,8% / ↓ 20.8%	p = 0,018
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч) / Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	33,52 \pm 2,81	9,25 \pm 0,9	↓ на 54,4% / ↓ 54.4%	p = 4,800
С-реактивный белок (мг/л) / C-reactive protein (mg/L)	60,7 \pm 10,89	1,79 \pm 0,38	↓ на 94,4% / ↓ 94.4%	p = 0,045

Примечания: ↓ — уровень снижения показателя в процентах (%); п/з — в поле зрения микроскопа.

Notes. ↓: value reduction in percent (%); HPF: per high power field.

Таблица 3 / Table 3

Сравнительный анализ клинико-лабораторных признаков, перечисленных в клинических рекомендациях и описанных в проведенном исследовании, при инфекции мочевыводящих путей у детей

Comparative analysis of clinical and laboratory signs in urinary tract infection in children, listed in the clinical guidelines and described in the study

	Клинические рекомендации / Clinical recommendations	Данные собственных наблюдений / Own observations
<i>Жалобы и анамнез / Complaints and medical history</i>		
Жалобы / Complaints	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка (чаще до фебрильных цифр) / fever (often subfebrile values); • дизурия / dysuria; • боли в животе / abdominal pains; • рвота / vomiting 	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка / fever; • дизурия / dysuria; • боли в животе / abdominal pains; • слабость / asthenia; • беспокойство при мочеиспускании / Unrest during urination; • отсутствие аппетита / absence of appetite
Анамнез / Medical history	Структурные аномалии мочевыводящих путей / Structural anomalies of urinary tract	<ul style="list-style-type: none"> • структурные аномалии мочевыводящих путей / structural anomalies of urinary tract; • отягощенность семейного анамнеза по заболеваниям мочевой системы / family history of urinary system disorders
<i>Физикальное обследование / Physical examination</i>		
Объективно / Objective findings	<ul style="list-style-type: none"> • повышение температуры (чаще до фебрильных цифр) / high temperature (often subfebrile values); • бледность кожных покровов / pale skin; • тахикардия / tachycardia; • симптомы дегидратации / symptoms of dehydration; • резкий запах мочи / foul smell of urine; • положительный симптом Пастернацкого / Kidney punch 	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка / fever; • бледность кожных покровов / pale skin; • тахикардия / tachycardia; • резкий запах мочи / foul smell of urine; • суборбитальный цианоз (преимущественно у детей с обострением хронического пиелонефрита) / sub-orbital cyanosis (primarily in children with chronic pyelonephritis exacerbation); • отставание в физическом развитии / failure to thrive

	Клинические рекомендации / Clinical recommendations	Данные собственных наблюдений / Own observations
<i>Лабораторная диагностика / Laboratory tests</i>		
<i>Рекомендуемые обследования и показатели, требующие внимания / Recommended examinations and parameters of interest</i>		
Общий анализ мочи / Urinalysis	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоциты / WBC ; • эритроциты / RBC ; • нитриты / nitrites ; • белок / protein ; • бактерии / bacteria 	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоциты (лейкоцитурия) / WBC (leukocyturia) ; • бактерии (бактериурия) / bacteria (bacteriuria) ; • относительная плотность мочи (повышение) / urine specific gravity (increase) ; • эритроциты (микрогематурия) / RBC (microscopic hematuria) ; • белок (микропротеинурия) / protein (microscopic proteinuria)
Общий анализ крови / Clinical blood assay	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоциты / WBC ; • скорость оседания эритроцитов / erythrocyte sedimentation rate 	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоцитоз (18,3 : 23,1 × 10⁹/л) при РИ 4,19–9,43 × 10⁹/л / leucocytosis (18.3– 23.1 × 10⁹/L), RI: 4.19–9.43 × 10⁹/L ; • скорость оседания эритроцитов (повышение) / erythrocyte sedimentation rate (increase) ; • моноцитоз (10,9 : 14,02%) при РИ 4,1–10,9 % / monocytosis (10.9– 14.02%), RI: 4.1–10.9% ; • эритроциты, гемоглобин (нормохромная/ гипохромная анемия I–II степени) / RBC, Hb (normochromic/ hypochromic anemia, stage I–II)
Биохимический анализ крови / Biochemical blood assay	<ul style="list-style-type: none"> • мочевины / urea ; • креатинин / creatinine ; • С-реактивный белок (при температуре > 38°C) / C-reactive protein (at > 38°C) ; • прокальцитонин (при подозрении на уросепсис) / procalcitonin (if urosepsis is suspected) 	<ul style="list-style-type: none"> • мочевины / urea ; • креатинин / creatinine ; • С-реактивный белок (29,2 : 74,1 мг/л) при РИ 0–5 мг/л / C-reactive protein (29.2– 74.1 mg/L), RI: 0-5 mg/L
Посев мочи / Urine culture	+	+
<i>Инструментальная диагностика / Instrumental examination</i>		
УЗИ почек и мочевого пузыря / Urinary bladder and kidney ultrasonography	+	+
Микционная цистография / Micturating cystography	+	+
Экскреторная урография, магнитно-резонансная урография / Intravenous pyelography, magnetic resonance urography	+	+

Примечание: РИ — референсный интервал нормальных значений.
 Note. RI: reference interval.

ребенка с помощью методов ПЦР-диагностики для обнаружения ДНК цитомегаловируса в различных биологических средах, а также с помощью методов ИФА для определения серологических маркеров вируса.

Цитомегаловирус, или вирус герпеса 5-го типа, обладая тропизмом к эндотелию сосудов почек и чашечно-лоханочной системы, может спровоцировать дебют либо обострение пиелонефрита, обеспечивая попутно реактивацию условно-патогенной микрофлоры, присутствующую в мочевых путях [16, 17]. Показано также, что цитомегаловирус играет важную роль в дебюте врожденного нефротического синдрома, а при внутриутробном инфицировании плода он приводит к формированию аномалий развития органов мочевыделительной системы, дисплазии почек [18].

К сожалению, в действующих клинических рекомендациях ни один пациент не подлежит обследованию на маркеры ЦМВИ. По нашему мнению, больные с рецидивирующим течением ИМВП при наличии косвенных клинико-лабораторных признаков ЦМВИ имеют право получить персонализированную программу обследования с целью обоснования и проведения эффективного индивидуального протокола лечения с использованием современных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов направленного действия [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам собственного исследования мы констатируем факт того, что ИМВП у 91,1% детей первых двух лет жизни дебютировала на фоне структурных аномалий мочевыводя-

щих путей, при этом у 35,5% пациентов — на фоне отягощенного семейного анамнеза. В клинической картине болезни преобладали неспецифические симптомы в виде лихорадки, бледности кожных покровов, суборбитального цианоза, беспокойства при акте мочеиспускания, слабости, отставания в физическом развитии. На фоне вышеизложенных нарушений обнаруживались классические изменения в общеклинических анализах крови (лейкоцитоз, повышение уровня СОЭ) и мочи (лейкоцитурия, бактериурия).

По нашему мнению, возможными этиологическими факторами, запускающими воспалительный процесс при ИМВП, могут быть не только возбудители бактериальной флоры. Вероятно, в рецидив заболевания большой вклад вносит вирус герпеса 5-го типа, или ЦМВИ. Следует обратить внимание на

проявления моноцитоза и нормохромной анемии у больных с ИМВП, у которых мы наблюдали гепатомегалию по данным объективного осмотра и УЗИ органов брюшной полости.

С целью расширения спектра диагностических критериев вероятной этиологии ИМВП мы рекомендуем включить в протокол обследования современные методы в виде проведения ПЦР-тестирования ДНК цитомегаловируса из биологических сред (крови, мочи, слюны) и исследования серологических ИФА-маркеров (antiCMV IgM/IgG, antiCMV EA IgG/IgM, antiCMV IgG низкоavidных). В случае обнаружения маркеров активной репликации ЦМВИ можно предложить адекватный протокол этиотропной противовирусной терапии. Это и есть расширение горизонтов персонифицированной медицины с реализацией индивидуального протокола обследования и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусейнова Л.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекции мочевыводящих путей у детей. *Биомедицина (Баку)*. 2017; 2: 98–101. [Guseinova L.A. Clinical and laboratory characteristics of urinary tract infection in children. *Biomedicine (Baku)*. 2017; 2: 98–101. (in Russian)]
2. Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурин Т.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(1): 17–21. [Margieva T.V., Komarova O.V., Vashurina T.V. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(1): 17–21. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i1.1509
3. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В. и др. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17(3): 216–22. [Zhdanova O.A., Nastausheva T.L., Grebennikova I.V. et al. Changes in Urine Microflora in Children with Community-Acquired Urinary Tract Infection Admitted to Hospital Between 1990 and 2015: A Retrospective Full-Design Study of Case Series. *Current Pediatrics*. 2018. 17 (3): 216–22. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1890
4. Шапошникова Н.Ф. Ведущие факторы развития инфекционных заболеваний мочевой системы у детей. *International journal of advanced studies in medicine and biomedical sciences*. 2019; 1: 106–13. [Shaposhnikova N.F. Leading factors in the development of infectious diseases of the urinary system in children. *International journal of advanced studies in medicine and biomedical sciences*. 2019; 1: 106–13. (in Russian)]
5. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Leung A.A.M. et al. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*. 2019; 13(1): 2–18. DOI: 10.2174/1872213X13666181228154940
6. Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Шаталова О.В. и др. Инфекции мочевыводящих путей у детей. *Вестник ВолГМУ*. 2020; 2(74): 3–8. [Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Shatalova O.V. et al. Urinary tract infections in children. *Bulletin of VolGМУ*. 2020; 2(74): 3–8. (in Russian)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-3-8
7. Miller W.R., Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2014; 12(10): 1221–36. DOI: 10.1586/14787210.2014.956092
8. Doern C., Richardson S. Diagnosis of Urinary Tract Infections in Children. *J. Clin. Microbiol*. 2016; 54(9): 2233–42. DOI: 10.1128/JCM.00189-16
9. Gauthier M., Gouin S., Phan V. et al. Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months. *Pediatrics*. 2012; 129(5): 885–90. DOI: 10.1542/peds.2011-2856
10. Subcommittee On Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016; 138(6): e20163026. DOI: 10.1542/peds.2016-3026
11. Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P. et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol*. 2015; 67(3): 546–58. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.007
12. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю. и др. Факторы риска развития анемии на ранних стадиях хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2017; 6: 41–7. [Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V., Milovanova L.Yu. et al. Risk factors for anemia in the early stages of chronic kidney disease. *Therapeutic archive*. 2017; 6: 41–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201789641-47
13. Хотим Е.Н., Жигальцов А.М., Анпаду К. Синдром ускоренной СОЭ в практике врача: интерпретация и вопросы тактики. *Журнал ГрГМУ*. 2015; 1(49): 129–33. [Khotim E.N., Zhigaltsov A.M., Appadoo K. Syndrome of erythrocyte sedimentation rate (ESR) elevation in doctors practice: interpretation and tactical approaches. *J. GrSMU*. 2015; 1(49): 129–33. (in Russian)]
14. Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н. и др. С-реактивный белок — главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011; 2: 95–9. [Minaev S.V., Isaeva A.V., Obedin A.N. et al. C-reactive protein is the main marker of the dynamics of acute inflammatory processes in clinical conditions. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2011; 2: 95–9. (in Russian)]
15. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Потехина Т.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15(2): 168–74. [Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Potekhina T.V. et al. Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases). *Pediatric pharmacology*. 2018; 15(2): 168–74. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1873
16. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей. *Практическая медицина*. 2014; 7(83): 11–6. [Mangusheva Ya.R., Khaertynova I.M., Maltseva L.I. Cytomegalovirus infection in children. *PM*. 2014; 7(83): 11–6. (in Russian)]
17. Холоднова Н.В., Мазанкова Л.Н., Вольтер А.А. и др. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2019; 18(3): 46–52. [Kholodnova N.V., Mazankova L.N., Volter A.A. et al. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection. *Children's infections*. 2019; 18(3): 46–52. (in Russian)]. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52
18. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр*. 2017; 62(1): 19–25. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Etiological and pathogenetic role of herpesvirus infection in glomerulonephritis and nephrotic syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(1): 19–25. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-19-25
19. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010; 6: 69–76. [Lyndin A.A. Herpesvirus infection and its role in renal lesion. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010; 6: 69–76. (in Russian)]

Поступила / Received: 13.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 20.10.2021

Современные подходы к терапии ожирения у детей: что нового?

Я.В. Гирш, Е.В. Верховых

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ научной литературы по немедикаментозным и медикаментозным методам терапии ожирения у детей.

Основные положения. Важнейшей задачей в лечении ожирения является своевременная диагностика избытка массы тела врачами-педиатрами и незамедлительное начало эффективного немедикаментозного лечения. Огромным преимуществом коррекции образа жизни, питания и физической активности является их безопасность. Привлечение психологов к работе с пациентом повышает эффективность немедикаментозных мероприятий. При неэффективности немедикаментозных методов терапии как дополнение к изменению образа жизни у детей старше 12 лет может применяться медикаментозная терапия. Орлистат обладает приемлемым профилем эффективности и безопасности, но сопровождается большим числом негативных проявлений и не приводит к изменению стиля питания пациентов. На настоящий момент высокую эффективность у подростков 12–18 лет показал препарат глюкагоноподобного пептида 1 лираглутид, в том числе в терапии висцерального ожирения. Пролонгированный результат использования с небольшим количеством нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта делает лираглутид перспективным препаратом в лечении подросткового ожирения.

Заключение. Терапия ожирения у детей и подростков основана на комплексе немедикаментозных мероприятий с доказанной эффективностью и безопасностью. В России разрешены к применению орлистат и новый в детской группе лираглутид. Применение метформина можно рассматривать только в рамках терапии off-label. Для доказательства эффективности и безопасности бариатрических хирургических вмешательств требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: ожирение, дети, немедикаментозная терапия, медикаментозная терапия, лираглутид.

Вклад авторов: Гирш Я.В. — анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Верховых Е.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гирш Я.В., Верховых Е.В. Современные подходы к терапии ожирения у детей: что нового? Доктор.Ру. 2021; 20(10): 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-61-67

Modern Approaches to the Management of Obesity in Children: Novelties

Ya.V. Girsh, E.V. Verkhovyykh

Surgut State University (a Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra Government-funded Institution of Higher Education); 1 Prospekt Lenina, Surgut, Russian Federation 628412

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse scientific publications in non-drug and drug therapy of paediatric obesity.

Key Points. The paramount challenge in obesity management is timely diagnosis of overweight by paediatricians and prompt initiation of efficient non-drug therapy. A tremendous advantage of the life style, nutrition and physical activity correction is their safety. Psychologist engagement boosts non-drug therapy efficiency. Where non-drug therapy is inefficient, medications can be prescribed to children over 12 years old in addition to lifestyle correction. Orlistat possesses an acceptable efficiency profile and is safe, but it is associated with a number of adverse reactions and does not modify the eating habits of the patient. Liraglutide, a glucagon-like peptide product, has proven to be efficient in adolescents of 12 to 18 years old, including visceral adiposopathy management. An extended action with minor adverse enteric reactions makes Liraglutide a promising product for the management of adolescent obesity.

Conclusion. Obesity management in children and adolescents is based on a set of non-drug measures possessing proven efficiency and safety. In Russia, Orlistat and Liraglutide are approved for the use in children. Metformin can be considered as an off-label medication. To prove the efficiency and safety of bariatric surgery, further studies are warranted.

Keywords: obesity, children, non-drug therapy, drug therapy, Liraglutide.

Contributions: Girsh, Ya.V. — data analysis and interpretation, text editing, approval of the manuscript for publication; Verkhovyykh, E.V. — review of thematic publications, data analysis and interpretation, text of the article.

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

For citation: Girsh Ya.V., Verkhovyykh E.V. Modern Approaches to the Management of Obesity in Children: Novelties. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 61–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-61-67

Гирш Яна Владимировна — профессор кафедры детских болезней Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, д. м. н., профессор. 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6683-8810. <https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>. E-mail: prof.girsh@yandex.ru
Верховых Елена Викторовна (автор для переписки) — аспирант кафедры детских болезней Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4034-5689. <https://orcid.org/0000-0003-4851-7503>. E-mail: verkhovikh_ev@edu.surgu.ru



Обзор



Review

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что ожирение является чрезвычайно значимой проблемой общества, которая требует самого пристального внимания. Угрожающими темпами эпидемия ожирения распространяется среди детей и подростков. По данным ВОЗ, с 2005 по 2017 г. количество детей с избытком массы тела и ожирением в возрасте до 5 лет увеличилось с 32 до 38,5 млн.

За последние 40 лет распространенность избыточной массы тела среди детей от 5 до 19 лет во всем мире выросла в 4,5 раза. В связи с этим одной из шести глобальных мировых целей в области питания до 2030 г. стало снижение процента детей с избытком массы тела и ожирением [1–3]¹. Текущая пандемия коронавирусного заболевания существенно затрудняет выполнение этой миссии и становится значимой преградой в глобальной борьбе с детским ожирением [4].

В Российской Федерации отмечается увеличение доли детей с избытком массы тела и ожирением с 15% в 2005 г. до 21,3% в 2016 г. [5]. Исследование, проведенное в Москве в рамках COSI в Российской Федерации, выявило избыточную массу тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10% и 6% соответственно [6]. Похожие данные по эпидемиологии ожирения получены в Екатеринбурге (2019), где установлено двукратное увеличение заболеваемости ожирением у детей в возрасте до 14 лет (с 8,3‰ в 2005 г. до 16,3‰ в 2019 г.) и трехкратный рост частоты ожирения у подростков 15–17 лет (с 11,8‰ до 35,5‰ соответственно, $p < 0,001$) [7].

Несмотря на распространенность ожирения у детей, большинство родителей не обращают внимания на избыточную массу тела ребенка, считая ее исключительно эстетической проблемой. Врачам-педиатрам первичного звена необходимо как можно раньше диагностировать избыточную массу тела и осуществлять динамическое наблюдение с формированием группы высокого риска развития тяжелых форм ожирения и коморбидной патологии [7]².

По результатам исследования программы «Альфа-Энд» (2016), только в половине амбулаторных карт пациентов детского возраста есть данные об ИМТ, а мониторинг ИМТ проводится менее чем у 23% детей. Принципиальным недостатком является отсутствие в ряде случаев у педиатров в кабинетах ростомера и/или весов. Все это определяет необходимость использования стандартных методов оценки развития детей и обеспечения педиатров нужным оснащением для своевременной диагностики детского ожирения [3].

Детское ожирение влечет за собой высокие риски раннего появления тяжелых коморбидных состояний, что сокращает продолжительность жизни и повышает преждевременную смертность в трудоспособном возрасте [8, 9]. Психологические проблемы и буллинг в детских коллективах играют особую роль в формировании замкнутого круга дальнейшего набора массы тела, что усугубляется в условиях отсутствия или недостаточной психологической помощи. Поскольку ожирение является хроническим заболеванием, ранняя профилактика, своевременное и эффективное лечение способствуют предотвращению и экономическим потерь государства в целом [8–10]³.

Наша цель — провести анализ научной литературы по современным подходам к немедикаментозным и медикаментозным методам терапии ожирения в детском возрасте. Литературный поиск проведен с использованием поисковых запросов и по ключевым словам: ожирение, дети, подрост-

ки, пищевое поведение, физическая активность, лираглутид. Дана оценка публикациям, представленным в отечественной и зарубежной литературе, в том числе обзорам рандомизированных контролируемых клинических исследований в базе данных биомедицинских публикаций PubMed, включающим сведения с Medline, eLibrary, EMBASE, Google Scholar, Cochrane library, с глубиной поиска до 7 лет. Из результатов поиска исключены учебники, учебные пособия, справочники, авторефераты диссертаций и инструкции по применению препаратов. Языковое ограничение не устанавливалось. Дата последнего поиска — 30.08.2021 г.

ТЕРАПИЯ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Эффективное лечение ожирения у детей и подростков возможно только при длительном комплексном воздействии, в рамках которого проводится коррекция пищевого рациона, пищевого поведения (ПП) и физической нагрузки с мотивационным обучением пациента и всех членов его семьи. Обязательной составляющей является постоянное динамическое наблюдение врача.

В клинических рекомендациях по лечению ожирения у детей (2021) на основании доказательной базы представлены принципы терапии ожирения у детей и критерии оценки ее эффективности. С учетом данных рекомендаций врач первичного звена может сформировать для пациента четкий план немедикаментозной и медикаментозной терапии [6].

Темп снижения массы тела должен быть постепенным, не более 1 кг в неделю в возрасте 12 лет и старше, не более 0,5 кг в месяц у детей 7–11 лет. У дошкольников с ожирением I–II степени без наличия сопутствующей патологии и осложнений целью терапии становится прежде всего стабилизация массы тела [11].

Модификация образа жизни, включающая снижение калорийности рациона до нормы, подходит не для всех пациентов [11, 12]. Больным, имеющим низкую мотивацию и поддержку, чрезвычайно сложно достичь и удержать положительные результаты лечения. В таких случаях для повышения эффективности используется фармакотерапия, которая облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в формировании новых навыков рационального питания и ПП, способствует длительному поддержанию достигнутого эффекта в уменьшении массы тела [6, 13, 14].

ОСОБЕННОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

В федеральных клинических рекомендациях (протоколах) по ведению детей с эндокринными заболеваниями от 2014 г. рекомендации по питанию для детей с ожирением ограничивались диетическим столом № 8. В связи с этим до конца 2010-х годов диетотерапия при ожирении у детей включала ограничение суточной калорийности за счет снижения количества углеводов и жиров со среднесуточным или даже увеличенным количеством белка. Рекомендовались и разгрузочные дни [15, 16].

По результатам рандомизированного параллельного 2-годичного исследования, диета с высоким содержанием белка и низким гликемическим индексом у подростков с ожирением не оказала положительного влияния на инсулинорезистент-

¹ World Health Organization. *Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Highlights 2015–17. Copenhagen; 2018. 8 p.*

² Там же.

³ World Health Organization. *Obesity and overweight. 2021. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения — 15.10.2021).*

ность [16, 17]. Современное направление диетотерапии включает нормокалорийное сбалансированное по всем пищевым веществам питание [6, 17].

Расчет калорийности рациона необходимо производить на должствующую массу тела с учетом коэффициента физической активности ребенка. Минимальная продолжительность диетотерапии составляет не менее 6–12 месяцев, что необходимо для формирования новых пищевых привычек. В то же время диета не должна нарушать физическое и психическое развитие ребенка, препятствовать выполнению физических нагрузок, и рацион должен обеспечивать достаточное насыщение, при этом быть вкусным и разнообразным [6, 11]. Средиземноморская диета может считаться эталонной по сбалансированности пищевых веществ и эффективности профилактики коморбидной патологии при ожирении. В ряде исследований именно такой вариант питания продемонстрировал свою эффективность в профилактике неалкогольной жировой болезни печени и СД 2 типа у детей и подростков с избытком массы тела [18].

Перед назначением диеты необходимо провести оценку ежедневного рациона ребенка при помощи произвольных дневников питания и системных компьютерных программных комплексов [11, 19]. Среди первичных диетических рекомендаций — снижение и полное исключение сладких напитков, в том числе молочных. В систематическом обзоре «Сладкие напитки и ожирение у детей и подростков», включающем 13 клинических исследований (2015), установлена статистически значимая связь употребления сладких газированных напитков с развитием ожирения у детей [20].

В ежедневном суточном рационе детей с ожирением обязательно наличие не менее 300–400 г овощей, а также ограничение сладких фруктов до одной порции в день. Требуется и контроль объема съеденной пищи, режима приема пищи, отсутствия отвлекающих факторов во время еды (телевизор, телефон и др.) [6]. Строгие диетические ограничения на первоначальном этапе могут приводить к формированию нарушения ПП по ограничительному типу, поэтому нужно постепенно вводить диетические рекомендации с более активным использованием психологической поддержки пациентов [6, 11, 19].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Регулярная физическая активность является залогом профилактики ожирения у детей и подростков, способствует снижению массы тела [6]⁴. Исследования физической активности методом анкетирования родителей и детей показывают, что у 50–87% детей и подростков отмечаются сниженный или низкий уровень физической активности, отсутствие структурированности нагрузки, ее низкие интенсивность и продолжительность [21].

При терапии детей и подростков с избыточной массой тела необходимо обеспечить ежедневные умеренные физические нагрузки в течение 60 минут (ранее — не менее 60 минут в день): быструю ходьбу, велосипедные прогулки, плавание, подъем по лестнице и др. Силовые физические упражнения, позволяющие укрепить костную массу, увеличить силу и гибкость мышц, должны быть включены в двигательный режим детей с ожирением не менее 2 раз в неделю. Отдельным пунктом в рекомендациях по снижению массы тела и увели-

чению физической активности детей является ограничение «экранного времени» до 1–2 часов в сутки⁵. Однако ряд отечественных исследователей не отмечают разницу в «экранном времени» между группами детей с избытком массы тела и без него, а относят этот параметр к особенностям современного образа жизни [22].

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ И МОТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Медико-психологическое сопровождение детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением — краеугольный камень лечения. Основные рекомендации при терапии ожирения у детей направлены на изменение образа жизни и сосредоточены на изменении поведения как на важном компоненте лечения. Однако большинство детей и подростков не готовы инициировать изменение поведения ввиду неприятия заболевания или наличия нарушений в эмоционально-волевой сфере.

Привлечение клинических психологов к разработке оптимальных реабилитационных мероприятий с учетом уровня психологического комфорта пациентов позволяет сохранять комплаентность больных и их родителей. Психологическая диагностика и сопровождение детей с ожирением помогают своевременно выявлять и корректировать отклонения в эмоциональной сфере, предотвращать нарушения психосоматического статуса у ребенка, сформировать мотивацию [23–27].

В основе современных лечебных стратегий лежат семейные поведенческие программы, так как изменение образа жизни ребенка, безусловно, зависит от окружающих его взрослых, а поддержка семьи играет ключевую роль [23, 28, 29]. В рандомизированном исследовании D.E. Wilfley и соавт. (2017) активная психологическая и социальная поддержка семьи способствовала достижению клинически значимого изменения массы тела у 80% детей в отличие от менее 50% в группе контроля [30].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Несмотря на значимую роль немедикаментозных методов терапии ожирения у детей, не всегда интенсивное изменение образа жизни способствует адекватному снижению массы тела, что требует фармакологической поддержки, прежде всего для предотвращения развития и прогрессирования осложнений [11, 13, 29]. Критерии старта фармакотерапии в РФ определены в клинических рекомендациях по лечению ожирения у детей (2021): возраст не менее 12 лет; неэффективность мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, минимальная продолжительность которых составляла не менее 1 года [6].

Среди препаратов, зарегистрированных и разрешенных к применению в РФ при детском ожирении, — орлистат и лираглутид [6]. В США для краткосрочного лечения ожирения у подростков старше 16 лет зарегистрирован препарат фентермин. Отмечается возможность использования метформина как препарата первой линии для пациентов с инсулинорезистентностью, предиабетом или метаболическим синдромом (снижение ИМТ в сравнении с показателем группы плацебо на 1,1–1,4 кг/м²). Метформин одобрен в РФ только для детей

⁴ Всемирная организация здравоохранения. Стратегия в области физической активности для Европейского региона ВОЗ, 2016–2025 гг. Копенгаген: WHO Regional Office for Europe; 2016. 29 с.

⁵ Всемирная организация здравоохранения. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 гг. Копенгаген: WHO Regional Office for Europe; 2017. 90 с.

старше 10 лет для лечения СД 2 типа [29]. Использование топирамата и эксенатида для лечения ожирения на настоящий момент требует дополнительных исследований [30, 31].

Таким образом, лекарственная терапия, назначаемая в дополнение к изменению образа жизни и обеспечивающая снижение массы тела, улучшает прогноз в отношении развития фатальных осложнений ожирения. Побочные эффекты фармакотерапии требуют коррекции, а долгосрочное влияние фармакотерапии необходимо дополнительно исследовать.

Орлистат, являясь ингибитором липаз, действует локально в ЖКТ, не обладая системным эффектом. За счет длительного ингибирования липаз орлистат препятствует расщеплению и всасыванию жиров, поступающих с пищей, создавая дефицит энергии, что при систематическом использовании приводит к снижению массы тела. Препарат способствует уменьшению гиперхолестеринемии путем снижения количества свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что уменьшает растворимость и последующее всасывание холестерина вне зависимости от степени снижения массы тела.

Среди побочных эффектов зарегистрированы боль или спазмы в животе (16–65% участников против 11–26% в группе плацебо), газы с выделениями каловых масс (20–43% против 3–11% в группе плацебо), которые являются результатом прямого действия препарата, и их выраженность непосредственно коррелирует с приверженностью пациента к диетотерапии. Изменения уровней глюкозы, инсулина и липидного профиля не были статистически значимыми у подростков с ожирением [32–35].

Средняя терапевтическая доза препарата — 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже чем через час после нее. Увеличение дозы не повышает эффективность действия препарата.

В метаанализе с участием 779 подростков в возрасте 12–18 лет со средним исходным ИМТ 37,4 кг/м² выявлены небольшие различия в ИМТ у пациентов групп орлистата и плацебо: от –0,94 (95%-ный ДИ: –1,58 – –0,30) до –0,50 (95%-ный ДИ: –7,62–6,62), с изменениями абсолютного значения массы тела от +1 до –12 фунтов в группе орлистата. Крупнейшее рандомизированное контролируемое исследование по оценке орлистата в сочетании с гипокалорийной (30% жирных калорий) диетой, физическими упражнениями и поведенческой терапией у подростков (n = 352) показало, что масса тела снизилась на 2,61 кг больше, чем в группе плацебо, через год после лечения (p < 0,001) [32–35].

Преимуществом орлистата является его доступность. Однако лечение орлистатом необходимо сочетать с приемом поливитаминов из-за риска развития дефицита жирорастворимых витаминов и минералов. Из-за нежелательных явлений у подростков, посещающих школу, где может быть ограничено пользование туалетом, орлистат не считается препаратом первой линии для лечения детского ожирения. В настоящее время не представлены долгосрочные клинические исследования сердечно-сосудистого риска на фоне приема орлистата.

Метформин, согласно клиническим рекомендациям «Ожирение у детей» 2021 г., не рекомендован пациентам без осложнений и коморбидных состояний [6]. Метформин повышает чувствительность инсулиновых рецепторов и изменяет их конфигурацию, стимулирует рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала, что увеличивает поступление глюкозы в печеночные, мышечные и жировые клетки. Метформин снижает глюконеогенез и гликогенолиз в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике [6, 29, 33, 35]. За счет активации циклическим аденозинмонофосфа-

том зависимой протеинкиназы печени снижается интенсивность митохондриального окисления и синтеза триглицеридов, жирных кислот, а также липидов в печени, что обуславливает его эффективность в терапии неалкогольной жировой болезни печени [36].

Необходимо помнить, что использование метформина для лечения ожирения допустимо в отдельных случаях и не ранее 10-летнего возраста при оформлении пакета документов о применении лекарства вне инструкции. Метформин хорошо переносится, частота отмены минимальна. Сообщения о гипогликемии у детей в исследованиях не зарегистрированы. Обычно сообщается о побочных эффектах со стороны ЖКТ, таких как метеоризм и диарея. Метформин используется для лечения синдрома поликистозных яичников при диагнозе ожирения или без него у девушек с положительным влиянием на липидный профиль, гирсутизм и уменьшением массы тела [6, 29, 33, 35].

В метаанализе (n = 616), сравнивавшем использование метформина и плацебо для снижения массы тела у детей с ожирением (исходный ИМТ — 36,0 кг/м², доза метформина — 1–2 г в день), оно привело к уменьшению SDS ИМТ (–0,10 [95%-ный ДИ: –0,17 – –0,03] и ИМТ (–0,86 [95%-ный ДИ: –1,44 – –0,29] кг/м²).

В рандомизированном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, выполненном В. Pastor-Villaescusa и соавт. (2017), метформин более эффективно снижал SDS ИМТ, чем плацебо (–0,8 и –0,6 соответственно; p = 0,04), у детей препубертатного возраста, получавших его 6 месяцев [37].

Однако механизм влияния метформина на массу тела до настоящего времени полностью не ясен. В исследовании Е. Anagnostou и соавт. (2016) у 61 участника, получавшего метформин в течение 16 недель, наблюдалось существенное уменьшение по сравнению с исходным уровнем SDS ИМТ (–0,08 [95%-ный ДИ: –0,13 – –0,04]). В то же время в группе плацебо изменений данного показателя не было (0,02 [95%-ный ДИ: –0,03–0,06]). У 3 (10,7%) из 28 участников группы метформина ИМТ снизился на 8–9% [38].

В то же время ряд работ не показал преимущества метформина в снижении ИМТ у детей с ожирением в сравнении с контрольной группой, шесть исследований имели интервенцию более 6 месяцев и не обнаружили дальнейшего улучшения ИМТ у пользователей метформина [39]. Необходимо помнить, что назначение метформина для лечения ожирения детям без осложнений и коморбидных состояний не показано в клинических рекомендациях и инструкции к препарату. В случае назначения лекарства вне инструкции ответственность на себя принимает врач, и требуется оформление пакета документов о применении лекарства off-label.

В настоящее время использование препаратов с учетом только их эффективности не отражает требований медицинского сообщества. Помимо массы тела, препараты должны положительно влиять на сопутствующие метаболические нарушения, развивающиеся при ожирении, и иметь высокий уровень безопасности. Впервые в клинические рекомендации по лечению ожирения у детей (2021) включен аналог человеческого глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутид.

Лираглутид производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae* и имеет 97% гомологичности последовательности аминокислот эндогенному человеческому ГПП-1. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита, усиливает сигналы о насыщении (усиление чувства наполнения и задержка

опорожнения желудка), ослабляя сигналы о голоде и тем самым уменьшая предполагаемое потребление пищи. Данный эффект позволяет пациенту модифицировать ПП и снизить потребление пищи.

Среди значимых эффектов ГПП-1 — стимуляция секреции инсулина и уменьшение высокой секреции глюкагона, что приводит к улучшению функции β -клеток поджелудочной железы и снижению концентрации глюкозы как натощак, так и после приема пищи [14, 33, 40–44].

Эффективность и безопасность лираглутида в дозе 3 мг в сутки при лечении детей и подростков с ожирением изучены в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в 2017–2019 гг. в небольшой группе детей в возрасте 7–11 лет ($n = 24$) и 12–17 лет ($n = 21$) [42, 43]. Первичной точкой было наличие нежелательных явлений. Вторичные конечные точки включали безопасность, фармакокинетические и фармакодинамические точки.

В группе 7–11 лет из 24 детей 20 завершили исследование. У 9 (56,3%) из 16 участников, получавших лираглутид, зарегистрированы 37 побочных эффектов, преимущественно легкой степени. Нежелательные побочные явления были в основном со стороны ЖКТ (у 37,5% детей, принимавших лираглутид) [42]. В группе плацебо нежелательные явления зафиксированы в 12,5% случаев. У 5 детей, четверо из которых получали лираглутид, имели место 6 бессимптомных эпизодов гипогликемии. Воздействие лираглутида было дозозависимым. Наблюдалось значительное снижение SDS ИМТ от исходного уровня к концу терапии (расчетная разница $-0,28$; $p = 0,0062$) [42].

В группе детей 12–17 лет за 5 недель у всех больных, получавших лираглутид, и у 4 принимавших плацебо (57,1%) зарегистрировано как минимум одно нежелательное явление, преимущественно желудочно-кишечные расстройства. Серьезных нежелательных явлений не отмечены. У 8 принимавших лираглутид имели место 12 эпизодов гипогликемии, у одного больного из группы плацебо — 2 эпизода. Тяжелые эпизоды гипогликемии отсутствовали.

Экспозиция лираглутида с точки зрения минимальной концентрации увеличивалась с дозой, хотя пропорциональность дозы была затруднена из-за низкой минимальной концентрации при дозе 2,4 мг. Фармакокинетика лираглутида в группе подростков была аналогична таковой у взрослых с ожирением [43].

В 2019 г. опубликованы результаты исследования среди подростков с ожирением [41]. В общей сложности 125 участников из разных стран были отнесены к группе лираглутида и 126 — к группе плацебо. Лираглутид превзошел плацебо во влиянии на показатель SDS ИМТ от исходного уровня на 56-й неделе (расчетная разница $-0,22$; [95%-ный ДИ: $-0,37 - -0,08$]; $p = 0,002$). Снижение ИМТ не менее чем на 5% наблюдалось у 51 из 113 подростков в группе лираглутида и у 20 из 105 в группе плацебо (расчетный процент: 45,1% против 19%), снижение ИМТ не менее 10% — в 33 и 9 случаях соответственно (расчетный процент: 29,2% против 8,6%).

В группе лираглутида сильнее, чем в группе плацебо, уменьшились ИМТ (расчетная разница $-4,64\%$) и масса тела (расчетная разница $-4,50$ кг для абсолютного изменения и $-5,01\%$ для относительного). После прекращения приема лираглутида зарегистрировали увеличение показателя SDS ИМТ в сравнении со значением в группе плацебо (расчетная разница 0,15 [95%-ный ДИ: 0,07–0,23]).

Таким образом, использование лираглутида в сочетании с коррекцией образа жизни приводит к значительно большему уменьшению SDS ИМТ, чем плацебо с изменением обра-

за жизни. При оценке безопасности выявлено, что в группе лираглутида чаще отмечались побочные эффекты (преимущественно со стороны ЖКТ) — 64,8% против 36,5% [43].

В индийском открытом нерандомизированном исследовании ($n = 41$, средний возраст участников — 15,1–16,1 года) лираглутид был добавлен к немедикаментозному воздействию в течение 12 недель. Снижение ИМТ составило $2,3 \pm 1,3$ кг/м². У 23,08% обследуемых ИМТ уменьшился более чем на 10% от исходного. У 51,28% подростков отмечалось снижение ИМТ в диапазоне 5–10% от исходного.

Среди терапевтических эффектов лираглутида в исследовании подтверждено статистически значимое уменьшение артериального давления и улучшение показателей трансаминаз печени и глюкозы. Не выявлено статистически значимое положительное влияние на липидный профиль.

В исследовании отмечалось отсутствие явлений гипогликемии у всех участников. Все зарегистрированные побочные эффекты были только со стороны ЖКТ: тошнота — 71,7%, снижение аппетита — 69,2%, рвота — 41%, диарея — 20,5%, боль в животе — 15,3%. Сделан вывод об эффективности и безопасности применения лираглутида у подростков с ожирением в дополнение к мероприятиям по коррекции образа жизни [44].

Таким образом, в настоящее время появилась возможность использовать еще один препарат — лираглутид — для терапии ожирения у подростков. Показаниями стали масса тела свыше 60 кг или ожирение с ИМТ, соответствующим > 30 кг/м² у взрослых. В дополнение к «портрету» пациента можно отметить: это подросток 12 лет и старше с выраженным висцеральным ожирением, у которого неэффективны мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, с минимальной продолжительностью не менее года, но он проявляет активное желание изменить пищевые привычки и особенности питания, чтобы похудеть [40–44].

БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Бариатрическая хирургия в последнее время стала чаще рассматриваться в качестве возможного варианта терапии у подростков с тяжелым морбидным ожирением. Однако данные о долгосрочной эффективности и безопасности бариатрической хирургии у подростков ограничены [6, 11]. Ранее считалось, что бариатрическую хирургию следует рассматривать только как вариант у больных с ИМТ > 40 кг/м² и тяжелыми сопутствующими заболеваниями или с ИМТ > 50 кг/м² и сопутствующими заболеваниями умеренной тяжести [45]. В настоящее время в клинических рекомендациях по лечению ожирения у детей (2021) определены критерии для проведения бариатрического вмешательства, во многом схожие с критериями Европейского общества эндокринологов и Общества педиатрических эндокринологов [11]:

- ИМТ > 35 кг/м² в сочетании с тяжелыми осложнениями (неалкогольным стеатогепатитом, СД 2 типа, синдромом обструктивного апноэ во сне, болезнью Блаунта, тяжелой артериальной гипертензией);
- завершенное или близкое к завершению физическое развитие (частичное или полное закрытие зон роста), достижение 4–5-й стадий полового развития по шкале Таннера;
- документально подтвержденная неэффективность консервативных методов лечения ожирения в течение 12 месяцев в специализированных центрах;
- отсутствие психических заболеваний и расстройств пищевого поведения (в том числе обусловленных наличием синдромальных и гипоталамических форм ожирения);

- ИМТ > 40 кг/м² (SDS ИМТ > 4,0 для данного пола и возраста) независимо от наличия осложнений;
- готовность/способность подростка и членов его семьи к длительному и регулярному послеоперационному динамическому наблюдению.

Выполнение бариатрических операций у подростков требует высокой квалификации персонала и опыта работы в бариатрической хирургии. Частота ранних бариатрических хирургических осложнений у подростков составляет 2,59%. Уменьшение частоты осложнений прямо коррелирует с опытом выполнения данных операций хирургической командой [45].

В исследовании G. Mingrone (2017) проведена оценка отдаленных результатов бариатрических вмешательств у подростков с тяжелым ожирением (FABS-5+) (n = 58, желудочный анастомоз по Roux-en-Y). Зарегистрировано значительное снижение распространенности повышенного артериального давления (p = 0,001), дислипидемии (< 0,00001) и СД 2 типа (p = 0,03) [46].

Среди осложнений хирургического вмешательства в 46% случаев выявлена анемия, не требующая медикаментозной терапии, в 45% случаев — гиперпаратиреоз, в 16% случаях — дефицит витамина В₁₂. В связи с этим больным после проведения бариатрической операции требуется длительное и тщательное наблюдение командой специалистов [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшей задачей в лечении ожирения является своевременная диагностика избытка массы тела врачами-педиатрами и незамедлительное начало эффективного немедикаментозного лечения. Огромным преимуществом коррекции

образа жизни, питания и физической активности является их безопасность. Привлечение психологов к работе с пациентом повышает эффективность немедикаментозных мероприятий при формировании правильного образа жизни.

При неэффективности немедикаментозных методов терапии как дополнение к изменению образа жизни у детей старше 12 лет может применяться медикаментозная терапия. Выбор медикаментозных средств у подростков ограничен. Орлистат обладает приемлемым профилем эффективности и безопасности, но сопровождается большим числом негативных проявлений и не приводит к изменению стиля питания пациентов, что позволяет рассматривать его только как временное воздействие у детей со значительной долей жиров в рационе.

Препараты для лечения ожирения должны, помимо массы тела, положительно влиять на сопутствующие метаболические нарушения и быть безопасными при длительном применении. На настоящий момент препарат глюкагоноподобного пептида 1 лираглутид показал высокую эффективность у подростков 12–18 лет, в том числе в терапии висцерального ожирения. Пролонгированный результат использования с небольшим количеством нежелательных явлений со стороны ЖКТ делает лираглутид перспективным препаратом в лечении подросткового ожирения.

Бариатрическая хирургия рассматривается только как дополнительный, редкий вариант лечения для подростков с морбидным ожирением из-за большого количества побочных эффектов, сложности наблюдения, психологической подготовки и соблюдения всех необходимых рекомендаций в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(5): 399–405. [Netrebenko O.K., Ukraintsev S.E., Melnikova I.Yu. Obesity in children: new prevention concepts and approaches. Literature review. Current Pediatrics. 2017; 16(5): 399–405. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1804
2. Azzopardi P.S., Hearps S.J.C., Francis K.L. et al. Progress in adolescent health and wellbeing: tracking 12 headline indicators for 195 countries and territories, 1990–2016. Lancet. Lancet Publishing Group. 2019; 393(10176): 1101–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32427-9
3. Карпушкина А.В., Панкратова М.С. Стратегия профилактики ожирения среди детей школьного возраста (обзор литературы). Проблемы эндокринологии. 2016; 62(2): 52–60. [Karpushkina A.V., Pankratova M.S. Strategy for obesity prevention among school-age children (literature review). Problems of Endocrinology. 2016; 62(2): 52–60. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662252-60
4. Storz M.A. The COVID-19 pandemic: an unprecedented tragedy in the battle against childhood obesity. Clin. Exp. Pediatr. 2020; 63(12): 477–82. DOI: 10.3345/cep.2020.01081
5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(4): 698–705. [Baranov A.A., Albitskiy V.Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. Kazan Medical Journal. 2018; 99(4): 698–705. (in Russian)]. DOI: 10.17816/kmj2018-698
6. Петеркова А.В., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В. и др. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 77 с. [Peterkova A.V., Bezlepikina O.B., Vasyukova O.V. et al. Obesity in children. Clinical guidelines. M.: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 77 p. (in Russian)]
7. Ануфриева Е.В., Неупокоева Л.Ю., Ковтун О.П. Тенденции распространности ожирения у детей и подростков в Свердловской области. Российский педиатрический журнал. 2020; 1(2): 5–9. [Anufrieva E.V., Neupokoeva L.Yu., Kovtun O.P. Trends in the prevalence of obesity among children and adolescents in the Sverdlovsk region. Russian Pediatric Journal. 2020; 1(2): 5–9. (in Russian)]. DOI:10.15690/rpj.v1i2.2087
8. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. Терапевтический архив. 2017; 89(1): 5–13. [Boyctov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: specific features, trends, and prognosis. Therapeutic Archive. 2017; 89(1): 5–13. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh20178915-13
9. Scudiero O., Pero R., Ramieri A. et al. Childhood obesity: an overview of laboratory medicine, exercise and microbiome. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58(9): 1385–406. DOI: 10.1515/cclm-2019-0789
10. Ward Z.J., Long M.W., Resch S.C. et al. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. N. Engl. J. Med. 2017; 377(22): 2145–53. DOI 10.1056/nejmoa1703860
11. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L. et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017; 102(3): 709–57. DOI: 10.1210/je.2016-2573
12. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. Проблемы эндокринологии. 2015; 61(2): 39–44. [Peterkova V.A., Vasyukova O.V. About the new classification of obesity in the children and adolescents. Problems of Endocrinology. 2015; 61(2): 39–44. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561239-44
13. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? Проблемы эндокринологии. 2018; 64(4): 270–6. [Troshina E.A., Ershova E.V. Pharmacotherapy of obesity: what's new? Problems of Endocrinology. 2018; 64(4): 270–6. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl9315
14. Kelly A.S., Auerbach P., Barrientos-Perez M. et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N. Engl. J. Med. 2020; 382(22): 2117–28. DOI: 10.1056/nejmoa1916038
15. Павловская Е.В., Каганов Б.С., Строкова Т.В. Ожирение у детей и подростков — патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013; 3(2): 67–79. [Pavlovskaya E.V., Kaganov B.S., Strokovaya T.V. Obesity in children and adolescents — pathogenesis, clinical manifestation, treatment strategy. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2013; 3(2): 67–79. (in Russian)]

16. Dorenbos E., Drummen M., Adam T. et al. Effect of a high protein/low glycaemic index diet on insulin resistance in adolescents with overweight/obesity — a preview randomized clinical trial. *Pediatr. Obes.* 2021; 16(1): e12702. DOI: 10.1111/ijpo.12702
17. Luna-Pech J.A., Torres-Mendoza B.M., Luna-Pech J.A. et al. Normocaloric diet improves asthma-related quality of life in obese pubertal adolescents. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 163(4): 252–8. DOI: 10.1159/000360398
18. Iaccarino Idelson P., Scalfi L., Valerio G. Adherence to the mediterranean diet in children and adolescents: a systematic review. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27(4): 283–99. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.01.002
19. Гирш Я.В., Юдицкая Т.А. Сравнительный анализ пищевого поведения детей различных возрастных групп. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17(2): 21–30. [Girsh Ya.V., Yuditskaya T.A. Comparative analysis of eating behavior of children of different age groups. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17(2): 21–30. (in Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-21-30
20. Keller A., Bucher Della Torre S. Sugar-sweetened beverages and obesity among children and adolescents: a review of systematic literature reviews. *Childhood Obes.* 2015; 11(4): 338–46. DOI: 10.1089/chi.2014.0117
21. Липанова Л.Л., Насыбуллина Г.М. Физическая активность подростков, обучающихся в общеобразовательных школах. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2013; 5–6: 87–91. [Lipanova L.L., Nasybullina G.M. General education schools adolescent students physical activity. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2013; 5–6: 87–91. (in Russian)]
22. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В. и др. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16(6): 509–15. [Rychkova L.V., Ajurova Zh.G., Pogodina A.V. et al. Risk factors for obesity in adolescents of ethnic groups in rural areas of the Republic of Buryatia: a cross-sectional study. *Current Pediatrics.* 2017; 16(6): 509–15. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1824
23. Ruiz L.D., Zuelch M.L., Dimitratos S.M. et al. Adolescent obesity: diet quality, psychosocial health, and cardiometabolic risk factors. *Nutrients.* 2020; 12(1): 43. DOI: 10.3390/nu12010043
24. Киреева Т.И. Психологическая профилактика экзогенно-конституционального ожирения подростков с учетом предрасполагающих социально-психологических факторов. *Наука и инновации в медицине.* 2018; 3(2): 45–8. [Kireeva T.I. Psychological prophylaxis of exogenous constitutional obesity of adolescents with social psychological factors, taken into account. *Science and Innovations in Medicine.* 2018; 3(2): 45–8. (in Russian)]. DOI: 10.35693/2500-1388-2018-0-2-45-482018
25. Girsh Ya.V., Yuditskaya T.A. Features of eating behavior of children in different age groups. *Endocrinol. Metab. Int. J.* 2018; 6(1): 73–8. DOI: 10.15406/emij.2018.06.00157
26. Woo S., Park K.H. Motivating children and adolescents in obesity treatment. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2020; 29(4): 260–9. DOI: 10.7570/JOMES20026
27. Mack I., Reiband N., Etges C. et al. The kids obesity prevention program: cluster randomized controlled trial to evaluate a serious game for the prevention and treatment of childhood obesity. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22(4): e15725. DOI: 10.2196/15725
28. Бельх Н.А., Блохова Е.Э., Фролов А.И. и др. Психологические особенности личности детей с избыточной массой тела и ожирением. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие.* 2019; 7(3): 491–500. [Belykh N.A., Blokhova E.E., Frolov A.I. et al. Psychological peculiarities of personality in children with an excessive body mass and obesity. *Personality in a Changing World: Health, Adaptation, Development.* 2019; 7(3): 491–500. (in Russian)]. DOI: 10.23888/humJ20193491-500
29. Srivastava G., Fox C.K., Kelly A.S. et al. Clinical considerations regarding the use of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2019; 27(2): 190–204. DOI: 10.1002/oby.22385
30. Wilfley D.E., Saelens B.E., Stein R.I. et al. Dose, content, and mediators of family-based treatment for childhood obesity: a multi-site randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(12): 1151–9. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2960
31. Kumar S., Kelly A.S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings.* 2017; 92(2): 251–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017
32. O'Connor E.A., Evans C.V., Burda B.U. et al. Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017; 317(23): 2427–44. DOI: 10.1001/jama.2017.0332
33. Mead E., Atkinson G., Richter B. et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 11(11): CD012436. DOI: 10.1002/14651858.CD012436
34. Boland C.L., Harris J.B., Harris K.B. Pharmacological management of obesity in pediatric patients. *Ann. Pharmacother.* 2015; 49(2): 220–32. DOI: 10.1177/1060028014557859
35. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. *Педиатр.* 2019; 10(4): 67–78. [Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Alexandrovich Yu.S. et al. Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and clinical aspects. *Pediatrician.* 2019; 10(4): 67–78. (in Russian)]. DOI: 10.17816/PED10467-78
36. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И. и др. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2017; 12(2): 118–35. [Palgova L.K., Baranovsky A.Yu., Ushakova T.I. et al. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2017; 12(2): 118–35. (in Russian)]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
37. Pastor-Villaescusa B., Cañete M.D., Caballero-Villarraso J. et al. Metformin for obesity in prepubertal and pubertal children: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2017; 140(1): e20164285. DOI: 10.1542/peds.2016-4285
38. Anagnostou E., Aman M.G., Handen B.L. et al. Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73(9): 928–37. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1232
39. Lentferink Y.E., Knibbe C.A.J., van der Vorst M.M.J. Efficacy of metformin treatment with respect to weight reduction in children and adults with obesity: a systematic review. *Drugs.* 2018; 78(18): 1887–901. DOI: 10.1007/s40265-018-1025-0
40. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Эффективность терапии лираглутидом 3 мг при лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. *Медицинский совет.* 2018; 4: 86–9. [Komshilova K.A., Troshina E.A. Efficacy of liraglutide 3 mg therapy in obesity and associated diseases. *Medical Council.* 2018; 4: 86–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-4-86-89
41. Wadden T.A., Walsh O.A., Berkowitz R.I. et al. Intensive behavioral therapy for obesity combined with liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2019; 27(1): 75–86. DOI: 10.1002/oby.22359
42. Mastrandrea L.D., Witten L., Carlsson Petri K.C. et al. Liraglutide effects in a paediatric (7–11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr. Obes.* 2019; 14(5): e12495. DOI: 10.1111/ijpo.12495
43. Danne T., Biester T., Kapitze K. et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12–17 years. *J. Pediatr.* 2017; 181: 146–53.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.076
44. Kochar I.S., Sethi A. Efficacy and safety of liraglutide in Indian adolescents with obesity. *Obesity Sci. Pract.* 2019; 5(3): 251–7. DOI: 10.1002/osp4.328
45. Lamoshi A., Chernoguz A., Harmon C.M. et al. Complications of bariatric surgery in adolescents. *Semin. Pediatr. Surg.* 2020; 29(1): 150888. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150888
46. Mingrone G. Pros and cons of bariatric surgery in adolescents. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(3): 152–4. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30425-9

Поступила / Received: 04.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2021



Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей

П.Л. Соколов¹, Н.В. Чебаненко^{2, 3}, П.А. Романов¹

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ Медико-генетический центр «Геномед»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ современных данных о влиянии эпигенетических факторов на формирование гипоксии-ишемии головного мозга у детей.

Основные положения. Эпигенетические модификаторы, регулирующие метилирование ДНК и ремоделирование гистонов, имеют решающее значение для нормального развития мозга. Они регулируются стимулами окружающей среды, такими как гипоксия, либо приводя к прямому повреждению мозга, либо формируя «мозговой фенотип, чувствительный к перинатальному поражению центральной нервной системы». Приведенные данные указывают на влияние эпигенетических факторов на устойчивость мозга, в том числе мозга новорожденных, и на формирование гипоксии-ишемии. Влияние их разноплановое — одни запускают реакции формирования поражения мозга, другие оказывают нейропротективное действие.

Заключение. Исследования в указанном направлении определяют будущую стратегию диагностики и лечения гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей.

Ключевые слова: эпигенетика, нейроонтогенез, метилирование, гистоновые модификации, некодирующие РНК.

Вклад авторов: Соколов П.Л. — разработка концепции обзора, редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, написание текста статьи; Чебаненко Н.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных; Романов П.А. — написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Романов П.А. Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-68-72



Epigenetic Factors in Hypoxic-Ischemic Brain Affections in Children

P.L. Sokolov¹, N.V. Chebanenko^{2, 3}, P.A. Romanov¹

¹ N.V. Voino-Yasenetsky Scientific Practical Centre for Specialised Medical Aid to Children at Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ Medical and Genetics Centre Genomed; 8/5 Podolskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 115093

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the available data on the role of epigenetic factors in hypoxic-ischemic brain affections in children.

Key Points. Epigenetic modifiers regulating DNA methylation and histone remodelling are essential for normal brain development. They are regulated by environmental stimuli, such as hypoxia, and either cause direct brain damage, or form “a brain phenotype sensitive to perinatal damages of the central nervous system.” The data are indicative of the impact from epigenetic factors on brain stability, including brain of newborns, and hypoxia-ischemia. Their impact is multi-faceted: some of them trigger brain damages, other have neuroprotective action.

Conclusion. Studies in this area determine the future strategy of diagnostics and management of children with hypoxic-ischemic brain affections.

Keywords: epigenetics, neural development, methylation, histone modifications, non-coding RNA.

Соколов Павел Леонидович (**автор для переписки**) — д. м. н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psok.sci@gmail.com

Чебаненко Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог МГЦ «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

Романов Павел Анатольевич — заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 5383-2770. E-mail: nrc_romanov@mail.ru

Contributions: Sokolov, P.L. — review concept, editing, review of critically important material, approval of the manuscript for publication, text of the article; Chebanenko, N.V. — review of thematic publications, data analysis and interpretation; Romanov, P.A. — text of the article.

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

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Romanov P.A. Epigenetic Factors in Hypoxic-Ischemic Brain Affections in Children. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-68-72

Известно, что мозг плода адаптирован к условиям гипоксии, присутствующим при нормальном внутриутробном развитии. Воздействие, интенсивность которого выходит за рамки нормы, вызывает гипоксически-ишемическое поражение [1].

Эпигенетические модификаторы, регулирующие метилирование ДНК и ремоделирование гистонов, имеют решающее значение для нормального развития мозга [2]. Соответственно, они сами регулируются стимулами окружающей среды, такими как гипоксия, либо приводя к прямому повреждению мозга, либо формируя «мозговой фенотип, чувствительный к перинатальному поражению ЦНС» [3].

Кроме того, эпигенетический эффект гипоксического воздействия на ранних этапах онтогенеза может вызывать риски «избыточного веса и ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни» [4].

Эпигенетические модификаторы, продолжая свое воздействие, не только способствуют формированию картины острой фазы гипоксически-ишемического поражения мозга, но и определяют будущие расстройства нейроонтогенеза.

Q. Meng и соавт. в эксперименте показали, что культуры микроглии с блокированной гистон-деацетилазой (то есть блокированной возможностью модификации гистонов) оказывают защитное действие на олигодендроциты, причем одна фракция микроглии (M1) подавляет активность олигодендроцитов после экспериментальной гипоксии-ишемии, а другая (M2) ее усиливает, и переход микроглии в субпопуляцию M2 позволяет снижать экспрессию провоспалительных факторов и повышать экспрессию противовоспалительных цитокинов [5].

Баланс метилирования и деметилирования гистонов определяет доступность хроматина (генома). Метилирование и деметилирование осуществляются большим количеством ферментов, включая гистонацетилтрансферазы (НАТ), деацетилазы (НДАС), гистоновые метилтрансферазы и деметилазы. Каждый из этих белков регулирует гистоновый код посредством ассоциации с активаторами или репрессорами транскрипции [6, 7]. Данные процессы позволяют регулировать транскрипцию в ответ на стимулы развития и окружающей среды.

Так, экспериментальным путем установлено влияние ингибитора деацетилаз гистонов трихостатина А на усиление экспрессии глюкокортикоидных рецепторов при экспериментальной гипобарической гипоксии в структурах переднего мозга [8].

Кроме того, паттерны доступности хроматина изменяются в процессе развития, причем в нейронах и глии по-разному [9].

В частности, во время раннего развития клеток происходит всплеск повышенной доступности хроматина, видимо, за счет деметилирования в эмбриональных стволовых клетках. По мере созревания клеток менее доступными становятся локусы с генами, участвующими в процессах нейрональной дифференцировки или пролиферации, и более доступными — участки ДНК с регуляторами синаптической активности, то есть в процессе роста и развития клетки «эстафета активности» генома переходит от обеспечения самого роста и развития к исполняемым клеткой функциям [9].

Играют свою модулирующую роль эпигенетические механизмы и в регулировании нейровоспаления. В условиях эксперимента зафиксированы стойкое повышение степени метилирования генов, связанных с развитием нервной системы, и снижение степени метилирования генов, связанных с формированием воспалительной реакции в нервной ткани. Поскольку метилирование есть механизм ограничения активности генома, мы можем вполне обоснованно говорить о том, что в условиях процесса воспаления доступность к «геному развития» ограничивается [10]. Этот феномен можно рассматривать как один из механизмов дизонтогенеза после перенесенного патологического воздействия, к примеру гипоксии-ишемии или внутриутробной нейроинфекции.

На неонатальных моделях животных показано, что при экспериментальной гипоксии-ишемии в неонатальном периоде возрастает экспрессия каспазы 3, снижается экспрессия синаптина и уменьшается содержание меток метилирования гистонов H3K4me2, -me3 и H3K27me2, -me3, в результате чего увеличиваются объемы индуцированных каспазой 3 некрозов нейронов в ипсилатеральном гиппокампе [11].

L. Provenzi и соавт. рассматривают преждевременные роды и пребывание в отделении интенсивной терапии как «ранний неблагоприятный опыт», определяющий многогранное стрессорное воздействие на организм ребенка, приводящее к нарушениям в дальнейшем его развитии. В качестве «носителя» эпигенетической информации они проанализировали длину теломера и показали ее зависимость от воздействия стресса на раннем этапе развития [12].

Одними из наиболее значимых факторов эпигенетического влияния считаются микроРНК. Известно, что микроРНК представляют собой класс небольших некодирующих РНК, обеспечивающих посттранскрипционную модуляцию экспрессии генов [13]. Регулируя одну треть кодируемых генов, они все чаще признаются главными регуляторами клеточных процессов.

МикроРНК играют очень важную роль в развитии мозга и патогенезе неврологических заболеваний, в том числе ишемического инсульта [14]. При этом в качестве мишени патогенетических факторов рассматривается гематоэнцефалический барьер [15].

Участие микроРНК в регулировании функции гематоэнцефалического барьера происходит во многом за счет влияния на цитоскелет эндотелиоцитов и на функциональное состояние белков клеточной адгезии. В условиях гипоксии-ишемии нарушение структуры и организации этих белков в наружной мембране эндотелиальных клеток приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (показано снижение уровней белков клеточной адгезии, таких как клаудин 5, окклюдин и ZO-1) [16]. Повышенная адгезия иммунных клеток к поврежденному эндотелию дополнительно способствует их инфильтрации в окружающую ткань [17].

Недавно на экспериментальных моделях подтверждено, что деградация гематоэнцефалического барьера может вызвать раннее развитие инфаркта мозга, а ее блокирование обеспечивает защиту паренхимы [18].

Деградация так называемых белков плотных соединений, или белков клеточной адгезии, под действием металлопротеиназы (ММР) напрямую регулируется микроРНК. Например, экспрессия miR-132 была увеличена в крови пациентов, перенесших инсульт. Выявлена также повышенная экспрессия miR-539 в ткани головного мозга у крыс после перенесенной ишемии, напрямую ингибирующая экспрессию MMP-9 и защищающая эндотелиальные клетки от экспериментальной кислородно-глюкозной депривации (OGD), предотвращающая повышение проницаемости их монослоя [19].

Более того, обнаружено, что другие микроРНК непосредственно нацелены на сигнальные пути, которые регулируют экспрессию, распределение и деградацию соединительных белков (белков плотных соединений). Например, miR-150 увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера, воздействуя на тирозин-киназный рецептор Tie-2 [20] и рецептор ангиопоэтина, который положительно регулирует функцию сосудистого барьера [21].

MiR-143 активируется после ишемического инсульта на моделях человека и животных, она нацелена на E3 убиквитин-протеин лигазу Nectd1 и усиливает эндотелиально-мезенхимальный переход, связывающийся с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера [22].

MiR-130a, уровень которой преимущественно увеличивается в эндотелиальных клетках после ишемии, снижает экспрессию белков плотных контактов за счет связывания с фактором транскрипции Гомеобокс A5 [23].

MiR-210 активирует экспрессию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, хемокиновые лиганды CCL1 и CCL2, которые связаны с провоспалительным ответом в мышинной модели ишемического инсульта [24].

MiR-155 сильно индуцируется цитокинами и опосредует индуцированную цитокинами гиперпроницаемость в монослое эндотелиальных клеток, тогда как ингибирование miR-155 частично предотвращает это явление.

Некоторые микроРНК могут защищать целостность гематоэнцефалического барьера за счет снижения адгезии иммунных клеток и экспрессии провоспалительных цитокинов. Например, сверхэкспрессия miR-126-3p и -5p в ишемизированном мозге мышей подавляет провоспалительные цитокины и молекулы адгезии, сохраняя целостность гематоэнцефалического барьера и улучшая исход инсульта [25].

Экспрессия MiR-146a была увеличена в ткани мозга на мышинной модели ишемического инсульта. Показано, что ингибирование этой микроРНК способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера после перенесенной ишемии. MiR-98, уровень которой значительно снижается в эндотелиоцитах после гипоксически-ишемического воздействия, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера, инфильтрацию лейкоцитов и активацию микроглии [26].

MiR-34a активируется в эндотелиальных клетках после эпизода острой гипоксии-ишемии, что отрицательно влияет на функцию митохондрий в эндотелиоцитах, воздействуя на цитохром C. При этом «нокаут» miR-34a снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера, выраженность нарушений плотных межклеточных контактов и улучшает исходы инсульта [27, 28].

MiR-26b ингибирует аутофагию и выживание эндотелиоцитов при OGD (остром падении содержания кислорода и глюкозы), а его эндогенная губка malat1 оказывает обратное действие [29]. MiR-15a активируется в эндотелиоцитах церебрального сосудистого русла мыши после OGD и вызывает гибель

клеток. Эта микроРНК негативно регулируется δ -рецептором, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR), потенциальным нейропротектором при ишемическом инсульте [30].

Конечно, основной вклад в сохранение проницаемости гематоэнцефалического барьера вносит эндотелий. При этом нельзя не отметить участие в данном процессе перicyтов. Показано, что при гипоксически-ишемическом поражении перicyты отделяются и мигрируют от базальной мембраны, способствуя повышению проницаемости. Данный процесс позитивно регулируется miR-149-5p. Кроме того, эта микроРНК увеличивает экспрессию N-кадгерина и снижает миграцию клеток за счет негативной регуляции сфингозин-1-фосфатного рецептора (S1PR) 2 и его нижележащего пути NF- κ B/p65 в культивируемых перicyтах, подвергнутых воздействию острой OGD [31].

Аквапорин 4 (AQP-4) — активный регулятор трансмембранного потока молекул воды, который в первую очередь экспрессируется на концах астроцитов и играет важную роль в формировании отеков. Активность AQP-4 в основном связана с уменьшением отека в неонатальном мозге [32]. Документально подтверждено, что сверхэкспрессия miR-29b подавляет AQP-4 и снижает отек мозга на мышинных моделях ишемического инсульта [33]. Более того, miR-130a и miR-320 также являются репрессорами транскрипции и ингибиторами AQP-4 [34].

Уязвимость гематоэнцефалического барьера к гипоксически-ишемическому воздействию в развивающемся мозге варьирует в зависимости от стадии развития. В головном мозге недоношенных детей гематоэнцефалический барьер в зародышевом матриксе имеет относительно низкое покрытие перicyтов, небольшое количество астроцитов, незрелую базальную мембрану и высокую локальную продукцию фактора роста эндотелия (VEGF), ангиопоэтина 2 (angpt2) и MMP, которые обеспечивают высокую готовность сосудистой системы недоношенных к кровотечению [35].

У доношенных детей гематоэнцефалический барьер более устойчив к развитию ишемического поражения [36], но до определенного уровня гипоксии. Тем не менее интенсивное гипоксически-ишемическое воздействие приводит к деградации гематоэнцефалического барьера и отеку головного мозга [37].

MiR-210 признана одним из важнейших регуляторов неонатальной гипоксии-ишемии [38]. Эта микроРНК активирована в крови матерей новорожденных с внутриутробной гипотрофией [39]. Сообщалось, что miR-210 проявляет широкий спектр биологической активности, распространяющийся на митохондриальный обмен и дифференцировку клеток [38]. В норме сверхэкспрессия miR-210 способствует ангиогенезу и нейрогенезу [15]. При этом острая гипоксия-ишемия приводит к усилению сверхэкспрессии miR-210 (как указывалось ранее, «за грань нормы»), что увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет подавления экспрессии окклюдина и β -катенина [39].

Ингибирование miR-210 оказывает обратное, нейропротекторное, а также противовоспалительное влияние в головном мозге новорожденных и взрослых [39]. Она обеспечивает защитный эффект стимуляции блуждающего нерва при ишемическом инсульте и способствует накоплению нервных клеток-предшественников вокруг ишемизированной области [40, 41]. Возможно, что для выполнения столь многообразных функций miR-210 имеет несколько мишеней в головном мозге, которые различаются на стадии повреждения и восстановления при ишемическом инсульте и перинатальном гипоксически-ишемическом поражении мозговой ткани.

Помимо miR-210, другие микроРНК, включая miR-21, miR-374a, miR-424, miR-199a и miR-20b, тоже потенциально участвуют в патогенезе перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга [42, 43]. MiR-21 активирует белки плотных контактов в модели на животных [44] и оказывает нейропротективное действие при экспериментальном ишемическом инсульте [45]. Кроме того, изучалось участие в патогенезе ишемического инсульта miR-374a, miR-199a и miR-424, однако их заинтересованность в патогенезе гипоксически-ишемического поражения мозга у новорожденных еще предстоит определить.

МикроРНК miR-146a, miR-155, miR-124 и let-7f участвуют в регуляции нейровоспаления, в основном на уровне микро-


глиальных реакций в головном мозге новорожденных [46]. При этом miR-146a и let-7f оказывают нейропротекцию при гипоксии-ишемии [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время очень интенсивно изучается влияние эпигенетических факторов на устойчивость мозга, в том числе мозга новорожденных, и на формирование гипоксии-ишемии. Влияние их разноплановое — одни запускают реакции формирования поражения мозга, другие оказывают нейропротективное действие. Исследования в данном направлении определяют будущую стратегию диагностики и лечения гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Соколов П.Л., Притыко А.Г., Чебаненко Н.В. и др. Непрямой путь генетического влияния на формирование фенотипа церебрального паралича: геном и толерантность к гипоксии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5–6): 328–34. [Sokolov P.L., Prityko A.G., Chebanenko N.V. et al. An indirect pathway for genetic influence on the formation of the cerebral palsy phenotype: genome and hypoxia tolerance. *Russian Medical Journal*. 2019; 25(5–6): 328–34. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-328-334
- Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика. *Генетика*. 2006; 42(9): 1186–99. [Vanyushin B.F. DNA methylation and epigenetics. *Genetics*. 2006; 42(9): 1186–99. (in Russian)]
- Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А. Формирование патологических реакций мозга при действии экстремальных факторов среды в различные сроки пренатального онтогенеза. *Педиатр*. 2017; 8(S1): M332–3. [Tuykova E.I., Vataeva L.A. Pathological brain reactions to extreme environmental factors at various stages of prenatal development. *Pediatrician*. 2017; 8(S1): M332–3. (in Russian)]
- Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., Грибакин С.Г. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии. *Лечение и профилактика*. 2020; 10(1): 29–35. [Netrebenko O.K., Scheplyagina L.A., Gribakin S.G. Metabolic programming and epigenetics in pediatrics. *Treatment and Prevention*. 2020; 10(1): 29–35. (in Russian)]
- Meng Q., Yang G., Yang Y. et al. Protective effects of histone deacetylase inhibition by Scriptaid on brain injury in neonatal rat models of cerebral ischemia and hypoxia. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2020; 13(2): 179–91.
- Yao B., Jin P. Unlocking epigenetic codes in neurogenesis. *Genes*. 2014; 28(12): 1253–71. DOI: 10.1101/gad.241547.114
- Jambhekar A., Dhall A., Shi Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2019; 20(10): 625–41. DOI: 10.1038/s41580-019-0151-1
- Чурилова А.В., Глушкова Т.С., Рыбникова Е.А. и др. Влияние ингибитора ацетилаз гистонов на экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в структурах переднего мозга крыс при действии гипоксии. *Цитология*. 2018; 60(12): 1016–21. [Churilova A.V., Gluschenko T.S., Rybnikova E.A. et al. The effect of histone deacetylase inhibitor on the expression level of glucocorticoid receptor in rat forebrain under hypoxia. *Tsitologiya*. 2018; 60(12): 1016–21. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S00413771181120088
- Trevino A.E., Sinnott-Armstrong N., Andersen J. et al. Chromatin accessibility dynamics in a model of human forebrain development. *Science*. 2020; 367(6476): eaay1645. DOI: 10.1126/science.aay1645
- Pierre W.C., Legault L.-M., Londono I. et al. Alteration of the brain methylation landscape following postnatal inflammatory injury in rat pups. *FASEB J*. 2020; 34(1): 432–45. DOI: 10.1096/fj.201901461R
- Deniz B.F., Confortim H.D., Miguel P.M. et al. High gestational folic acid supplementation prevents hypoxia-ischemia-induced caspase-3 augmenting without changing synapsin and H3 methylation levels in the rat hippocampus. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2021; 81(6): 510–19. DOI: 10.1002/jdn.10132
- Provenzi L., di Minico G.S., Giorda R. et al. Telomere length in preterm infants: a promising biomarker of early adversity and care in the neonatal intensive care unit? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8: 295. DOI: 10.3389/fendo.2017.00295
- Розгаев Е.И., Боринская С.А., Исламгулов Д.В. и др. МикроРНК человека в норме и патологии. *Молекулярная биология*. 2008; 42(5): 751–64. [Rogaev E.I., Borinskaya S.A., Islamgulov D.V. et al. Human microRNA in norm and pathology. *Molecular Biology*. 2008; 42(5): 751–64. (in Russian)]
- Rink C., Khanna S. MicroRNA in ischemic stroke etiology and pathology. *Physiol. Genomics*. 2011; 43(10): 521–8. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00158.2010
- Ma Q., Zhang L., Pearce W.J. MicroRNAs in brain development and cerebrovascular pathophysiology. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2019; 317(1): C3–19. DOI: 10.1152/ajpcell.00022.2019
- Ek C.J., D'Angelo B., Baburamani A.A. et al. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2015; 35(5): 818–27. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.255
- Cerutti C., Ridley A.J. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. *Exp. Cell Res*. 2017; 358(1): 31–8. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.06.003
- Shi Y., Jiang X., Zhang L. et al. Endothelium-targeted overexpression of heat shock protein 27 ameliorates blood-brain barrier disruption after ischemic brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114(7): E1243–52. DOI: 10.1073/pnas.1621174114
- Fan F., Yang J., Xu Y. et al. MiR-539 targets MMP-9 to regulate the permeability of blood-brain barrier in ischemia/reperfusion injury of brain. *Neurochem. Res*. 2018; 43(12): 2260–7. DOI: 10.1007/s11064-018-2646-0
- Fang Z., He Q.W., Li Q., Chen X.L., Baral S., Jin H.J., Zhu Y.Y., Li M., Xia Y.P., Mao L., Hu B. MicroRNA-150 regulates blood-brain barrier permeability via Tie-2 after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *FASEB J*. 2016; 30(6): 2097–107. DOI: 10.1096/fj.201500126
- Milam K.E., Parikh S.M. The angiotensin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. *Tissue Barriers*. 2015; 3(1–2): e957508. DOI: 10.4161/21688362.2014.957508
- Bai Y., Zhang Y., Han B. et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity. *J. Neurosci*. 2018; 38(1): 32–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017
- Wang Y., Wang M.D., Xia Y.P. et al. MicroRNA-130a regulates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier permeability by targeting Homeobox A5. *FASEB J*. 2018; 32(2): 935–44. DOI: 10.1096/fj.201700139RRR
- Huang L., Ma Q., Li Y. et al. Inhibition of microRNA-210 suppresses pro-inflammatory response and reduces acute brain injury of ischemic stroke in mice. *Exp. Neurol*. 2018; 300: 41–50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.024
- Pan J., Qu M., Li Y. et al. MicroRNA-126-3p/-5p overexpression attenuates blood-brain barrier disruption in a mouse model of middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2020; 51(2): 619–27. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027531
- Bernstein D.L., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S. et al. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2020; 40(10): 1953–65. DOI: 10.1177/0271678X19882264

27. Bukeirat M., Sarkar S.N., Hu H. et al. MiR-34a regulates blood-brain barrier permeability and mitochondrial function by targeting cytochrome c. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(2): 387–92. DOI: 10.1177/0271678X15606147
28. Hu H., Hone E.A., Provencher E.A.P. et al. MiR-34a interacts with cytochrome c and shapes stroke outcomes. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 3233. DOI: 10.1038/s41598-020-59997-y
29. Li Z., Li J., Tang N. Long noncoding RNA Malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression. *Neuroscience.* 2017; 354: 1–10. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.017
30. Yin K.J., Deng Z., Hamblin M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta regulation of miR-15a in ischemia-induced cerebral vascular endothelial injury. *J. Neurosci.* 2010; 30(18): 6398–408. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0780-10.2010
31. Wan Y., Jin H.J., Zhu Y.Y. et al. MicroRNA-149-5p regulates blood-brain barrier permeability after transient middle cerebral artery occlusion in rats by targeting S1PR2 of pericytes. *FASEB J.* 2018; 32(6): 3133–48. DOI: 10.1096/fj.201701121R
32. Badaut J., Ashwal S., Tone B. et al. Temporal and regional evolution of aquaporin-4 expression and magnetic resonance imaging in a rat pup model of neonatal stroke. *Pediatr. Res.* 2007; 62(3): 248–54. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3180db291b
33. Wang Y., Huang J., Ma Y. et al. MicroRNA-29b is a therapeutic target in cerebral ischemia associated with aquaporin 4. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35(12): 1977–84. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.156
34. Sepramaniam S., Ying L.K., Armugam A. et al. MicroRNA-130a represses transcriptional activity of aquaporin 4 M1 promoter. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(15): 12006–15. DOI: 10.1074/jbc.M111.280701
35. Kratzer I., Chip S., Vexler Z.S. Barrier mechanisms in neonatal stroke. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 359. DOI: 10.3389/fnins.2014.00359
36. Fernández-López D., Faustino J., Daneman R. et al. Blood-brain barrier permeability is increased after acute adult stroke but not neonatal stroke in the rat. *J. Neurosci.* 2012; 32(28): 9588–600. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5977-11.2012
37. Chen X., Threlkeld S.W., Cummings E.E. et al. Ischemia-reperfusion impairs blood-brain barrier function and alters tight junction protein expression in the ovine fetus. *Neuroscience.* 2012; 226: 89–100. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.043
38. Chan Y.C., Banerjee J., Choi S.Y. et al. miR-210: the master hypoxamir. *Microcirculation.* 2012; 19(3): 215–23. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00154.x
39. Ma Q., Dasgupta C., Li Y. et al. MicroRNA-210 suppresses junction proteins and disrupts blood-brain barrier integrity in neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7): E1356. DOI: 10.3390/ijms18071356
40. Jiang Y., Li L., Tan X. et al. miR-210 mediates vagus nerve stimulation-induced antioxidant stress and anti-apoptosis reactions following cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *J. Neurochem.* 2015; 134(1): 173–81. DOI: 10.1111/jnc.13097
41. Meng Z.Y., Kang H.L., Duan W. et al. MicroRNA-210 promotes accumulation of neural precursor cells around ischemic foci after cerebral ischemia by regulating the SOCS1-STAT3-VEGF-C pathway. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(5): e005052. DOI: 10.1161/JAHA.116.005052
42. Garberg H.T., Huun M.U., Baumbusch L.O. et al. Temporal profile of circulating microRNAs after global hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Neonatology.* 2017; 111(2): 133–9. DOI: 10.1159/000449032
43. Whitehead C.L., Teh W.T., Walker S.P. et al. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero. *PLoS One.* 2013; 8(11): e78487. DOI: 10.1371/journal.pone.0078487
44. Ge X., Han Z., Chen F. et al. MiR-21 alleviates secondary blood-brain barrier damage after traumatic brain injury in rats. *Brain Res.* 2015; 1603: 150–7. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.01.009
45. Yao X., Wang Y., Zhang D. microRNA-21 confers neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury and alleviates blood-brain barrier disruption in rats via the MAPK signaling pathway. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 65(1): 43–53. DOI: 10.1007/s12031-018-1067-5
46. Cho K.H.T., Xu B., Blenkiron C. et al. Emerging roles of miRNAs in brain development and perinatal brain injury. *Front. Physiol.* 2019; 10: 227. DOI: 10.3389/fphys.2019.00227
47. Zhou T., Huang Y.X., Song J.W. et al. Thymosin β 4 inhibits microglia activation through microRNA 146a in neonatal rats following hypoxia injury. *Neuroreport.* 2015; 26(17): 1032–8. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000463
48. Mueller M., Zhou J., Yang L. et al. Preimplantation factor promotes neuroprotection by targeting microRNA let-7. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(38): 13882–7. DOI: 10.1073/pnas.1411674111 

Поступила / Received: 21.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.10.2021

Опыт успешного применения адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом

А.В. Аксёнов¹, Е.А. Ивановская²

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

² МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: демонстрация клинических случаев успешного применения адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), ассоциированным с увеитом.

Основные положения. Одним из экстраартикулярных проявлений ЮИА является увеит — воспаление сосудистого тракта глаза. Увеит, ассоциированный с ЮИА, возникает в основном у маленьких девочек с олигоартритом, ранним дебютом серонегативного полиартрита; у пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом и псориатическим артритом. В статье представлены клинические случаи применения адалимумаба у детей с ЮИА и увеитом при неэффективности лечения метотрексатом и местными глюкокортикостероидами.

Заключение. ЮИА, ассоциированный с увеитом, представляет собой одну из наиболее инвалидирующих категорий ЮИА, поскольку нередко, даже при своевременном и правильно назначенном лечении, приводит к серьезным осложнениям со стороны глаз: катаракте, глаукоме, а иногда и слепоте. На сегодняшний день имеется препарат адалимумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α , позволяющий добиться ремиссии увеита при неэффективности применения метотрексата и местных глюкокортикостероидов, а также отсрочить появление осложнений со стороны глаз.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, адалимумаб, дети.

Вклад авторов: Аксёнов А.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение статьи 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 адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 73–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-73-75

Successful Use of Adalimumab in Children with Uveitis-Associated Juvenile Idiopathic Arthritis

A.V. Aksenov¹, E.A. Ivanovskaya²

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² Children's City Clinical Hospital No.8; 2 Druzhby Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454047

ABSTRACT

Objective of the Paper: To describe clinical cases of successful use of adalimumab in children with uveitis-associated juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Key Points. One of the extraarticular manifestations of JIA is uveitis, i. e. inflammation of the vascular tract of the eye. JIA-associated uveitis is diagnosed primarily in small girls with oligoarthritis, early seronegative polyarthritis; in patients with arthritis associated with enthesitis and psoriatic arthritis. The article describes clinical cases of the use of adalimumab in JIA and uveitis where the therapy with methotrexate and topical glucocorticosteroids fails.

Conclusion. Uveitis-associated JIA is one of the most disabling forms of JIA, since, despite timely and adequate management, very often it results in severe ocular complications: cataract, glaucoma and even blindness. Adalimumab, a human anti-TNF α monoclonal antibody, is available and it helps in achieving uveitis remission where methotrexate and topical glucocorticosteroids fail, as well as in delaying ocular complications.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, adalimumab, children.

Contributions: Aksenov, A.V. — thematic publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication; Ivanovskaya, E.A. — examination, material collection and therapeutic interventions.

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 Adalimumab in Children with Uveitis-Associated Juvenile Idiopathic Arthritis. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 73–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-73-75

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. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-8874. E-mail: alexandr.aksenov@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



ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1].

Одним из экстраартикулярных проявлений ЮИА является увеит — воспаление сосудистого тракта глаза. В большинстве случаев при ЮИА наблюдается передний увеит — иридоциклит, он имеет, как правило, подострое или хроническое течение.

По данным литературы, увеит может дебютировать за несколько лет до появления суставного синдрома [1]. Он возникает в основном у маленьких девочек с олигоартритом, ранним дебютом серонегативного полиартрита; у пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом и псориазическим артритом.

К основным клиническим проявлениям увеита относятся признаки раздражения глаз (слезотечение, ощущение «песка в глазах», покраснение конъюнктивы глаз), снижение остроты зрения, однако часто он протекает бессимптомно, что требует регулярного наблюдения у офтальмолога.

Нередко увеит при ЮИА осложняется лентовидной дегенерацией роговицы, катарактой, глаукомой и даже слепотой [1].

Лечение увеита, ассоциированного с ЮИА, включает в себя назначение местной терапии — противовоспалительных препаратов (в т. ч. дексаметазона), а при ее неэффективности и при тяжелом пануевите рекомендуются парабульбарные инъекции бетаметазона. Для профилактики и лечения иридохрусталиковых синехий рекомендуются м-холинолитические препараты в виде капель в глаза. Безусловно, местное лечение увеита необходимо сочетать с цитостатической терапией: в большинстве случаев применяется метотрексат, гораздо реже — циклоспорин.

Как известно, на сегодняшний день для лечения ЮИА достаточно широко стали использоваться генно-инженерные биологические препараты [2–9]. Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России «Юношеский артрит» (2017), при лечении увеита, ассоциированного с ЮИА, при неэффективности метотрексата (отсутствии ремиссии увеита через 3 месяца) предлагается назначать адалимумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к ФНО- α , подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели детям с 13 до 17 лет и в дозе 24 мг/м² поверхности тела детям с 4 до 12 лет.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Нами наблюдалась пациентка А., 15 лет, с диагнозом: *Ювенильный пауциартрит с поражением глаз: Вялотекущий увеит обоих глаз. Афакия, лентовидная дегенерация роговицы, вторичная глаукома 3-4 А (оперированная) правого глаза. Вторичная 4В (медикаментозная) глаукома, бомбаж радужки, осложненная катаракта, лентовидная дегенерация роговицы левого глаза. Серонегативный пауциартрит по РФ. Рентгенологическая стадия 0. Функциональный класс 2. Неактивная фаза.*

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, 1-х своевременных родов. Масса при рождении — 3950 г, рост — 51 см. Выписана из родильного дома на 3-и сутки. Психомоторное развитие на первом году жизни по возрасту. Учится хорошо. Месячные регулярные. Профилактические прививки до установления диагноза по возрасту. Наследственность по ревматической патологии не отягощена.

Из анамнеза заболевания. Девочка больна с 3 лет, когда при прохождении медицинской комиссии при поступлении в детский сад обнаружилось снижение остроты зрения. Тогда

же впервые пациентку обследовали в офтальмологическом отделении, был выявлен увеит (передний иридоциклит).

Для исключения ревматологической природы увеита девочку направили на обследование в ревматологическое отделение МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» г. Челябинска. С учетом наличия проявлений артрита правого коленного сустава (отека сустава, местной гипертермии над ним), патогномичных проявлений ревматоидного увеита (наличия мелких преципитатов, лентовидной дегенерации роговицы обоих глаз) ревматолог выставил диагноз: *Ювенильный пауциартрит, ассоциированный с увеитом.*

Пациентке тогда же была назначена базисная терапия циклоспорином. На фоне приема данного препарата достигнута ремиссия по суставному синдрому, однако ремиссии по увеиту достигнуть не представилось возможным, поэтому в 2009 году циклоспорин был заменен на метотрексат. К сожалению, смена базисной терапии значительно на глазную симптоматику не повлияла: периодически возникали обострения увеита, требовавшие вновь повышения дозы местных гормональных препаратов, в 2015 году была диагностирована двусторонняя катаракта, а спустя полгода — двусторонняя глаукома.

В 2018 году из-за отсутствия эффекта от метотрексата и появления возможности использования генно-инженерных препаратов было принято решение о назначении ребенку адалимумаба. Препарат назначили подкожно в дозе 24 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 недели.

Первая инъекция сделана 16.11.2018 г. После 3 инъекций данного препарата лечение самостоятельно было отменено в связи с учащением ОРЗ.

При плановом осмотре окулист 15.08.2019 г. зарегистрировал обострение увеита, вследствие чего были даны рекомендации по продолжению генно-инженерной биологической терапии. Лечение адалимумабом возобновлено 21.10.2019 г. в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

В сентябре 2020 года девочке проведена лазерная иридэктомия на левом глазу. В настоящее время она продолжает получать подкожно адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, а также метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела подкожно.

На фоне применения адалимумаба наблюдается ремиссия увеита. Обострения суставного синдрома не отмечаются до настоящего времени.

Объективный статус: при физикальном осмотре отклонений от нормы нет, суставы интактны, их функция не нарушена.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Нами наблюдалась пациентка Д., 12 лет, с диагнозом: *Ювенильный пауциартрит с поражением глаз (увеит, лентовидная дегенерация роговицы обоих глаз). Серонегативный по РФ. Рентгенологическая стадия 2. Функциональный класс 1. Неактивная фаза.*

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне уреоплазмоза, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода; 1-х своевременных самостоятельных родов. Масса при рождении — 2450 г, рост — 48 см. Выписана из роддома домой на 10-е сутки жизни. До года росла и развивалась по возрасту. Естественное вскармливание до 8 месяцев. Состоит на диспансерном учете у оториноларинголога по поводу хронического тонзиллита. Привита по возрасту до 3 лет, затем медицинский отвод по поводу основного заболевания. Наследственность по ревматической патологии не отягощена.

Из анамнеза заболевания. Девочка больна с апреля 2013 года, когда появилась клиника артрита правых коленного и голеностопного суставов, тогда же при обследовании в ревматологическом отделении МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» г. Челябинска был выставлен диагноз ювенильного пауциартрита, назначен метотрексат в/м в дозе 10 мг в неделю, который был отменен в 2015 году в связи с длительной неактивной фазой заболевания.

В октябре 2017 года возникло обострение суставного синдрома, вследствие чего возобновлена терапия метотрексатом, однако его доза была повышена до 15 мг в неделю. В августе 2018 года на плановом осмотре у офтальмолога выявлен увеит обоих глаз: назначена гормональная терапия в виде капель в глаза.

Эффект от местной гормональной терапии отмечался кратковременный: при снижении дозы противовоспалительных препаратов в виде капель в глаза (с 6 до 3 капель в день) проявления увеита возобновлялись.

В начале 2020 года девочка перенесла пневмонию, после которой зафиксировано повышение активности в крови АСТ и АЛТ. В результате принято решение о замене метотрексата на лефлуномид.

Вначале пациентка получала лефлуномид в дозе 10 мг внутрь ежедневно, затем его доза была повышена до 15 мг. Данную дозу препарата девочка получает по сегодняшний день.

На очередном осмотре окулиста 3 декабря 2020 года зарегистрировано обострение увеита. В связи с этим паци-

ентка была госпитализирована в ревматологическое отделение МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» г. Челябинска для решения вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии.

С учетом частых обострений увеита на фоне базисной иммуносупрессивной терапии в начале декабря 2020 года девочке назначен адалимумаб подкожно в дозе 24 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 недели. Уже в январе 2020 года офтальмолог отметил уменьшение проявлений иридоциклита, а с февраля по сегодняшний день — неактивная фаза увеита. Последнее введение адалимумаба произведено в мае текущего года.

Объективный статус: при физикальном осмотре отклонений от нормы нет, суставы интактны, их функция не нарушена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), ассоциированный с увеитом, представляет собой одну из наиболее инвалидирующих разновидностей ЮИА, поскольку нередко, даже при своевременном и правильно назначенном лечении, приводит к серьезным осложнениям со стороны глаз: катаракте, глаукоме, а иногда и слепоте. На сегодняшний день имеется препарат адалимумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к ФНО- α , позволяющий добиться ремиссии увеита при неэффективности применения метотрексата и местных глюкокортикостероидов, а также отсрочить появление осложнений со стороны глаз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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., ed. Juvenile rheumatoid arthritis: aetiology, pathogenesis, clinical findings, algorithms of diagnosis and management. Manual for medical professional, teachers, and scientists. M.: Vedi; 2007. 368 p. (in Russian)]
2. 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 idiopathic 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
3. 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
4. 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
5. 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/jrheum.180795
6. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 70–2. [Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful use of tocilizumab in a child with systemic juvenile idiopathic arthritis. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 70–2 (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72
7. Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И., Денисова Р.В. Опыт успешного применения адалимумаба у пациента с ювенильным артритом, ассоциированным с энтезитом и увеитом. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(4): 294–9. [Chomakhidze A.M., Alekseeva E.I., Denisova R.V. The experience of successful use of adalimumab in a patient with juvenile arthritis associated with enthesitis and uveitis. Pediatric Pharmacology. 2017; 14(4): 294–9. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v14i4.1761
8. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, по данным регистра детей на генно-инженерной биологической терапии в городе Москве. Русский медицинский журнал. 2017; 12: 924–8. [Sevost'yanov V.K., Zholobova E.S. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis according to the register of children receiving engineered biological therapy in Moscow. Russian Medical Journal. 2017; 12: 924–8. (in Russian)]
9. Burgos-Vargas R., Tse S.M.L., Horneff G. et al. Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patient with enthesitis related arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(S3): S4. DOI: 10.1002/art.38414

Поступила / Received: 21.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 09.08.2021



Гипервитаминоз D у ребенка первого года жизни

Н.Л. Прокопцева¹, Н.А. Ильенкова¹, Н.Ю. Гришкевич¹, Е.Г. Нейман¹, Е.Н. Халиулина²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: представить клинический случай диагностики и лечения гипервитаминоза D у ребенка 3 месяцев.

Основные положения. Гипервитаминоз D может проявиться или при приеме высоких доз этого препарата, или при повышенной чувствительности организма к его токсическому воздействию. В данной работе приводится клинический случай диагностики и лечения гипервитаминоза D у мальчика трехмесячного возраста. Анамнестические данные (ежедневный прием в течение 2 месяцев витамина D в дозе, многократно превышающей возрастную профилактическую дозу), лабораторные исследования (повышенное содержание в крови 25-гидроксиколекальциферола и кальция, снижение уровня паратгормона) позволили диагностировать у ребенка гипервитаминоз D. Отмена витамина D, лечение, направленное на нормализацию водно-электролитного баланса и нарушенных функций организма, привело к улучшению состояния младенца. Рекомендована отмена витамина D до нормализации уровня 25-гидроксиколекальциферола в крови.

Заключение. Для предотвращения гипервитаминоза D необходимо точное соблюдение профилактической и лечебной дозировки препаратов витамина D, желательно под контролем уровня кальцидиола в крови.

Ключевые слова: гипервитаминоз D, 25-гидроксиколекальциферол, интоксикация, профилактическая доза, лечебная доза.

Вклад авторов: Прокопцева Н.Л. — составление плана обследования и лечения пациента, интерпретация лабораторных данных, оформление статьи; Ильенкова Н.А. — утверждение рукописи для публикации; Гришкевич Н.Ю. — редактирование, окончательное оформление статьи; Нейман Е.Г. — обзор публикаций по теме статьи; Халиулина Е.Н. — лечение пациента, обработка анкетных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Прокопцева Н.Л., Ильенкова Н.А., Гришкевич Н.Ю., Нейман Е.Г., Халиулина Е.Н. Гипервитаминоз D у ребенка первого года жизни. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 76–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-76-79



Hypervitaminosis D in Infants

N.L. Prokoptseva¹, N.A. Ilienкова¹, N.Yu. Grishkevich¹, E.G. Neyman¹, E.N. Khaliulina²

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named after I.S. Berzon; 12 Instrumental'naya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660123

ABSTRACT

Objective of the Paper: To describe a case history of the diagnosis and management of hypervitaminosis D in a 3-month baby.

Key Points. Hypervitaminosis D can be caused either by intake of high doses of this product, or hypersensitivity to its toxic effects. This paper describes a clinical history of diagnosis and management of hypervitaminosis D in a 3-month baby boy. Medical history (daily intake of vitamin D in doses manifold exceeding the age-specific preventive dose for 2 months), laboratory tests (increased blood concentrations of 25-hydroxycholecalciferol and calcium, reduced parathormone levels) made it possible to diagnose hypervitaminosis D. The condition of the baby improved after withdrawal of vitamin D and therapy aiming at normalisation of the hydro-electrolytic balance and body functions. It was recommended not to take vitamin D until the 25-hydroxycholecalciferol level normalises.

Conclusion. In order to prevent hypervitaminosis D, it is essential to strictly adhere to the preventive and therapeutic doses of vitamin D, preferably with blood calcidiol monitoring.

Keywords: hypervitaminosis D, 25-hydroxycholecalciferol, intoxication, preventive dose, therapeutic dose.

Прокопцева Наталья Леонидовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6871-4149. <https://orcid.org/0000-0002-1809-9788>. E-mail: nat.prokopceva@yandex.ru

Ильенкова Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1842-8943. <https://orcid.org/0000-0001-8058-7806>. E-mail: ilenkova1@mail.ru

Гришкевич Наталья Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5361-1282. <https://orcid.org/0000-0002-8643-201X>. E-mail: grishkevitch@mail.ru

Нейман Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7432-2663. <https://orcid.org/0000-0002-2682-8362>. E-mail: elena.neyman11@mail.ru

Халиулина Елена Наильевна — заведующая отделением для недоношенных детей и детей грудного возраста КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12. E-mail: chelen08@mail.ru

Contributions: Prokoptseva, N.L. — development of the patient examination and management plan, laboratory data interpretation, preparation of the manuscript; Ilienkov, N.A. — approval of the manuscript for publication; Grishkevich, N.Yu. — editing, article finalisation; Neyman, E.G. — review of thematic publications; Khaliulina, E.N. — patient management, personal data processing.

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

For citation: Prokoptseva N.L., Ilienkov N.A., Grishkevich N.Yu., Neyman E.G., Khaliulina E.N. Hypervitaminosis D in Infants. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 76–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-76-79

ВВЕДЕНИЕ

Более чем столетнее изучение витамина D привело к открытию уникальных биологических свойств этого микронутриента, пониманию того, что нормальная обеспеченность им организма способствует уменьшению риска развития разнообразных патологий на протяжении всей жизни человека [1]. Это привлекло внимание к витамину D врачей всех специальностей, и расширился перечень заболеваний, при которых он стал использоваться в составе комплексной терапии.

Витамин D существует в виде эргокальциферола (витамина D₂) и холекальциферола (витамина D₃). Их активные формы, образующиеся в результате двух этапов гидроксирования (последовательного присоединения гидроксильных групп при участии специфических ферментов), функционируют как гормоны. При этом они одинаково влияют на обмен веществ в организме. Но чаще в медицинской практике используется холекальциферол, т. к. его биологическая активация происходит в человеческом организме быстрее.

Биологически активная форма витамина D кальцитриол имеет в своем составе две гидроксильные группы (1,25-дигидроксикальциферол, 1,25(OH)₂D). Образование промежуточной формы с одной гидроксильной группой кальцидиола (25-гидроксикальциферола, 25(OH)D) регулируется по механизму обратной связи и поддерживается на относительно постоянном уровне. Поэтому именно уровень кальцидиола принято считать критерием обеспеченности организма витамином D [2, 3].

Адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл, уровень с возможным проявлением токсичности — более 150 нг/мл, абсолютно токсичный уровень — более 200 нг/мл [1, 3].

Исследования последних лет показали, что витамин D не является витамином в классическом понимании, а представляет собой стероидный прегормон, который влияет на различные органы и ткани посредством геномных и негеномных эффектов [4]. Среди биологических эффектов витамина D выделяют костные (кальциемические) и внекостные (некальциемические), связывая дефицит витамина D с повышенным риском развития заболеваний не только костно-мышечной системы (рахита, остеопороза), но и других органов и систем (СД, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, различных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний и др.) [5, 6].

В связи с этим витамину D стали уделять внимание врачи различных специальностей, порой используя для лечения и профилактики его дефицита очень высокие дозы витамина и его активных метаболитов. Поэтому есть все основания предполагать, что эпидемия гипervитаминоза D может снова повториться, как это уже было в 60–90-х годах XX века [7].

При гипervитаминозе D происходят нарушения различных видов обмена веществ, морфологические изменения в тканях. Это приводит к дисфункции организма больного на клеточном и субклеточном уровнях. В тяжелых случаях возможно развитие полиорганной недостаточности. Гипervитаминоз D неблагоприятно сказывается на течении

и исходе различных детских болезней, способствует повышению детской заболеваемости и смертности [7].

Витамин D либо поступает в организм человека экзогенным путем (с пищей или в виде препаратов), либо вырабатывается в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Основной причиной гипervитаминоза D являются высокие дозы витамина D, принимаемые внутрь. Роль ультрафиолетового облучения в развитии гипervитаминоза D большинством исследователей исключается [8–10].

Витамин D обладает чрезвычайно высокой биологической активностью при относительно малой физиологической потребности в нем. Отмечаются большая скорость всасывания этого метаболита в кишечнике и отсутствие эффективных путей выведения его из организма. Гипervитаминоз D может проявиться или при необоснованном назначении высоких доз этого препарата, или при повышенной чувствительности организма к его токсическому воздействию.

Факторами риска токсического действия витамина D у младенцев являются недоношенность, внутричерепная родовая травма, гипоксические поражения головного мозга [7]. В некоторых случаях наблюдается генетически обусловленная повышенная чувствительность организма к данному витамину [11].

Токсический эффект от приема витамина D может быть повышен при полиморфизме ферментов, участвующих в его метаболизме, при таких заболеваниях, как гранулематоз, саркоидоз, идиопатическая инфантильная гиперкальциемия [3, 12]. Эти состояния могут приводить к развитию гипervитаминоза D при сравнительно небольших передозировках препарата и даже при приеме витамина D в профилактической дозе.

При избытке поступления данного метаболита в организм витамин D-связывающий белок уже не способен связать весь 25(OH)D, что приводит к повышению содержания не только кальцидиола, но и дигидроксиметаболитов витамина D, таких как 24,25(OH)₂D₃, 25,26(OH)₂D₃, 25(OH)D₃-26,23-лактон, которые могут воздействовать на рецептор витамина D в клетках-мишенях и стимулировать транскрипцию соответствующих генов [13].

Основной токсический эффект избытка витамина D и его обменноактивных форм в организме заключается в деминерализации костной ткани, нарушении нейроэндокринной регуляции и выделительной функции почек, что приводит к гиперкальциемии, гиперкальциурии и метастатической кальцификации различных тканей (кальцинозу почек и других органов), к запуску механизмов клеточной гибели (дистрофии, апоптоза, склероза) [7, 12, 14].

Симптомами гипervитаминоза D могут быть сильная жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, потеря веса, боли в животе, запор, полиурия, повышение артериального давления, аритмия, почечная недостаточность, раздражительность, быстрая утомляемость, мышечные спазмы и судороги [12–15].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик С. в возрасте 3 месяцев поступил в сентябре 2019 года в педиатрическое отделение для детей грудного возраста КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»

г. Красноярска. Мать предъявляла жалобы на отказ ребенка от еды, наличие у него рвоты после каждого кормления, вялости, снижения массы тела.

Ребенок родился от второй беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза, вторых срочных физиологических родов в 39 недель. Масса тела при рождении — 2740 г, длина тела — 49 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов.

При рождении был выставлен основной диагноз: *Задержка внутриутробного развития 2-й степени, гипопластический вариант*. Сопутствующий диагноз: *Гипоспадия головки полового члена*.

К груди ребенок был приложен на 2-е сутки. Пуповинный остаток отпал на 5-е сутки. Мальчика выписали из родильного дома на 5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

На протяжении первых двух месяцев ребенок рос и развивался соответственно возрасту, находился на грудном вскармливании, прибавил в массе тела 2200 г. Вакцинация проводилась по национальному календарю профилактических прививок. Семейный анамнез наследственными, инфекционными, аллергическими заболеваниями не отягощен. Состояние ребенка начало ухудшаться за 2–3 недели до госпитализации. Появились срыгивания, затем — рвота после каждого кормления, он стал отказываться от груди. Отмечалось уменьшение массы тела на 700 г. Участковый педиатр направил ребенка на обследование и лечение в стационар. Диагноз при направлении: *Адреногенитальный синдром, сольтеряющая форма*.

При поступлении в стационар масса тела ребенка составляла 4300 г. Температура тела — 36,5°C. Состояние тяжелое, обусловленное интоксикацией, обезвоживанием и анемическим синдромом. На осмотр мальчик реагировал вяло. Сосательный рефлекс был угнетен. Кормить ребенка приходилось через зонд. Кожа была сухая, бледная. Слизистые ротовой полости чистые, бледно-розовые. Сухость губ, сухость языка. Небные миндалины не увеличены. Носовое дыхание свободное. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, наиболее истончен на туловище. Мышечная гипотония. Костных деформаций не было. Большой родничок — 1 × 1 см, края плотные.

В легких дыхание пуэрильное, хрипы не выслушивались. ЧДД — 40–45 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Определялась тахикардия (ЧСС — 140–145 в минуту).

Живот запавший, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под реберного края на 1,5 см, селезенка — на 1 см. Стул — 1 раз в 2–3 дня, скудный. Мочеиспускания редкие в уменьшенном объеме.

В общем анализе крови при поступлении: снижение уровней гемоглобина (94 г/л), эритроцитов ($3,12 \times 10^{12}/л$) и тромбоцитов ($32 \times 10^9/л$), нормальное содержание лейкоцитов ($9,9 \times 10^9/л$). В биохимическом анализе крови повышенными были показатели общего кальция (4,64 ммоль/л), глюкозы (8 ммоль/л), общей железосвязывающей способности сыворотки (73,9 мкмоль/л), латентной железосвязывающей способности сыворотки (63,1 мкмоль/л), мочевины (6,9 ммоль/л), креатинина (59 мкмоль/л); уровни фосфора (1,18 ммоль/л), сывороточного железа (6,5 мкмоль/л) ока-

зались сниженными. Показатели общего белка, альбумина, общего холестерина, щелочной фосфатазы, амилазы, АЛТ, АСТ, калия, натрия, хлоридов, общего билирубина и его фракций оставались в пределах референсных значений.

При ЭКГ выявлены признаки метаболических нарушений в миокарде.

При УЗИ определены протоковые изменения в структуре печени, эхо-признаки кальцинированной эхо-взвеси в желчном пузыре, эхо-признаки симптома гиперэхогенных «пирамидок» в почках, нормальные размеры полостей сердца, отсутствие дефектов интракардиальных перегородок; щитовидная железа без патологии, паращитовидные железы не визуализировались.

При исследовании сыворотки крови на содержание гормонов зафиксировано нормальное содержание адренокортикотропного гормона (8,0 пг/мл), кортизола (684 нмоль/л), прогестерона (1,0 нмоль/л), 17-ОН-прогестерона (1,86 нмоль/л).

Проведенное обследование позволило исключить врожденную дисфункцию коры надпочечников. В то же время значительно увеличенный уровень кальция в крови требовал исключения гипервитаминоза D и гиперфункции паращитовидных желез. Ребенок при поступлении на стационарное лечение не имел российского гражданства и полиса медицинского страхования. Поэтому исследование концентраций паратгормона и 25-гидроксиколекальциферола у него удалось организовать лишь через неделю после госпитализации на фоне ежедневно проводимой инфузионной терапии.

Витамин D ребенок с момента госпитализации не получал. Тем не менее уровень 25-гидроксиколекальциферола у него превышал нормальные значения (123,3 нг/мл). Содержание паратгормона было снижено до 0,45 пмоль/л.

Родители ребенка, узбеки по национальности, очень плохо владели русским языком. Языковой барьер между ними и лечащим врачом при первоначальном сборе анамнеза не позволил выявить данные о приеме ребенком повышенного количества витамина D. При повторном уточнении анамнеза выяснилось, что мать давала ребенку препарат витамина D (Аквадетрим) по 2–3 капли после каждого кормления, т. е. по 7–8 раз в сутки.

Таким образом, был подтвержден диагноз гипервитаминоза D. На фоне проведенного лечения (внутривенного вливания глюкозо-солевых растворов с целью коррекции водно-электролитного баланса) состояние ребенка улучшилось. Самочувствие, аппетит у него нормализовались. Отмечалась стабильная прибавка в массе тела (за время госпитализации +422 г). Ребенок был выписан из стационара под наблюдение участкового педиатра. Рекомендована отмена витамина D до нормализации уровня 25-гидроксиколекальциферола в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении ребенку витамина D с профилактической или лечебной целью необходимо помнить о возможности гипервитаминоза D. Избежать данного состояния помогает правильная организация мероприятий по специфической профилактике рахита у детей, рациональное использование препаратов витамина D под контролем уровня кальцидиола в крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетьова Л.К. и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. [Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K. et al. Vitamin D deficiency in children and adolescents in the Russian Federation: modern approaches to correction. M.: PEDIATR; 2018. 96 p. (in Russian)]
2. Gil A., Plaza-Diaz J., Mesa M.D. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018; 72(2): 87–95. DOI: 10.1159/000486536
3. Elder C.J., Bishop N.J. Rickets. *Lancet.* 2014; 383(9929): 1665–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61650-5
4. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А. и др. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). Русский медицинский журнал. 2017; 1: 53–6. [Dreval A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A. et al. Extra-osseous effects of vitamin D (a review). *Russian Medical Journal.* 2017; 1: 53–6. (in Russian)]
5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Infectious Diseases.* 2018; 16(3): 69–78. (in Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78
6. Rajakumar K., Moore C.G., Khalid A.T. et al. Effect of vitamin D₃ supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 111(4): 757–68. DOI: 10.1093/ajcn/pqz340
7. Струков В.И. Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен? Пенза: ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России; 2014. 194 с. [Strukov V.I. Hypervitaminosis D and hypercalcemia. When does calcium pose danger? Penza: Penza Institute of advance education for medical professionals of the Ministry of Health of Russia; 2014. 194 p. (in Russian)]
8. Струков В.И., Егорова Е.Ю. Возможен ли солнцезащитный гипервитаминоз D? *Врач.* 2014; 7: 81–2. [Strukov V.I., Egorova E.Yu. Is sunlight-induced hypervitaminosis D possible? *Vrach.* 2014; 7: 81–2. (in Russian)]
9. Haridas K., Burmeister L.A., Holick M.F. Hypercalcemia, nephrolithiasis and hypervitaminosis D precipitated by supplementation in a susceptible individual. *Nutrition.* 2020; 74: 110754. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110754
10. Бондарь Т.П., Светлицкий К.С., Светлицкая Ю.С. и др. Патобioхимические изменения гистологической структуры почек при экспериментальном гипервитаминозе D. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021; 16(2): 180–3. [Bondar T.P., Svetlitskiy K.S., Svetlitskaya Yu.S. et al. Pathobiochemical changes in the histological structure of kidneys with experimental hypervitaminosis D. *Medical News of North Caucasus.* 2021; 16(2): 180–3. (in Russian). DOI: 10.14300/mnnc.2021.16041
11. Ellis S., Tsiopanis G., Lad T. Risks of the 'Sunshine pill' — a case of hypervitaminosis D. *Clin. Med. (Lond).* 2018; 18(4): 311–13. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-311
12. Тихонович Ю.В., Колодкина А.А., Куликова К.С. и др. Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2017; 63(1): 51–7. [Tikhonovich Yu.V., Kolodkina A.A., Kulikova K.S. et al. Idiopathic infantile hypercalcemia. Description of clinical cases and review. *Problems of Endocrinology.* 2017; 63(1): 51–7. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201763151-57
13. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12(1): 46–51. [Lashkova Yu.S. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: current look at the issue. *Pediatric Pharmacology.* 2015; 12(1): 46–51. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v12i1.1246
14. Добрик О.О., Лукьяненко Н.С., Душар М.И. Идиопатическая гиперкальциемия у ребенка: клинический случай гипервитаминоза D и гиперкальциемии у ребенка раннего возраста. *Почки.* 2020; 9(4): 249–53. [Dobrik O.O., Lukianenko N.S., Dushar M.I. Idiopathic hypercalcemia in a child: a clinical case of hypervitaminosis and hypercalcemia in a young child. *Kidneys.* 2020; 9(4): 249–53. (in Russian)]. DOI: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218240
15. Звонарева Е.В., Лосева Е.В., Чумакова Е.С. К вопросу о лабораторной диагностике витамина D. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2018; 4(78): 30–2. [Zvonareva E.V., Loseva E.V., Chumakova E.S. On the issue of laboratory diagnostics of vitamin D. *Healthcare of the Far East.* 2018; 4(78): 30–2. (in Russian)] **D**

Поступила / Received: 10.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.08.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСТ — аспаратаминотрансфераза
 в/м — внутримышечно
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ДИ — доверительный интервал
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИМТ — индекс массы тела
 ИФА — иммуноферментный анализ
 ИФН — интерферон
 КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма
 НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
 ОРВИ — острое респираторное вирусное заболевание

ОРЗ — острое респираторное заболевание
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 СД — сахарный диабет
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФВД — функция внешнего дыхания
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ЦНС — центральная нервная система
 ЧДД — частота дыхательных движений
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма
 СРБ — С-реактивный белок
 Ig — иммуноглобулин
 IL, ИЛ — интерлейкин