

Children's medicine of the North-West

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2005 году
Выпускается 4 раза в год

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



В номере:

- 30 лет на службе во благо здоровья детей
- Вакциноуправляемые инфекции в художественной литературе
- Кишечный микробиом младенцев. Профилактика нарушений
- Клинические метаморфозы пневмонии у детей в XXI веке
- Уромодулин и его роль в образовании почечных конкрементов у детей и подростков
- Лямблиоз у детей. Актуальные проблемы лечения
- Характеристика состава тела у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии
- Состояние кишечной микробиоты у детей с ожирением
- Особенности пищевого поведения у детей с РАС — фактор риска развития ожирения
- Избыточное увеличение массы тела в первом полугодии жизни у детей, находящихся на грудном вскармливании
- Особенности хронического гастрита у подростков
- Клиническая и морфологическая характеристика нехеликобактерного хронического гастрита при персистенции вируса Эпштейна–Барр у детей
- Прогнозирование течения открытого артериального протока у недоношенных новорожденных
- Атипичный гемолитико-уремический синдром у ребенка 12 лет

Children's medicine of the North-West

2022, Volume 10, N 1

Scientific and practical journal

Редакционная коллегия

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Д.м.н., профессор **В.П. Новикова**

Арсентьев В.Г., д. м. н., проф.

Баиндурашвили А.Г., д. м. н., проф.

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

Бойцова Е.В., д. м. н., проф.

Гончар Н.В., д. м. н., проф.

Гречаний С.В., д. м. н., проф.

Грицинская В.Л., д. м. н., проф.

Гурова М.М., д. м. н., проф.

Колбин А.С., д. м. н.

Косенкова Т.В., д. м. н., проф.

Кручина Т.К., д. м. н., проф.

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

Малаявская С.И., д. м. н., проф.

Немилова Т.К., д. м. н., проф.

Петренко Ю.В., к. м. н.

Рошаль Л.М., д. м. н., проф.

Скрипченко Н.В., д. м. н., проф.

Editorial Board

Head Editor

Ivanov Dmitry Olegovich, Prof., MD, PhD

Deputy chief editors

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

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

Arsent'ev V.G., MD, PhD

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

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

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

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

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

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

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

Kolbin A.S., MD, PhD.

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

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

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

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

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

Petrenko Yu.V., MD,

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

Skipchenko N.V., MD, PhD, Prof.

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

Основан в 2005 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2221-2582

Выпускается 4 раза в год

Учредители:

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

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), Пи № ФС77-80534 от 1 марта 2021 г.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Проект-макет: Титова Л.А.

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

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

(адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

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

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

Статьи просьба направлять по адресу:
lt2007@inbox.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55. E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 14,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 7. Дата выхода 28.02.2022.

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

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

Редакционный совет

Антонова Л.К. (Тверь)
Бавыкина И.А. (Воронеж)
Балыкова Л.А. (Саранск)
Белоусова Т.В. (Новосибирск)
Болотова Н.В. (Саратов)
Бородулина Т.В. (Екатеринбург)
Галактионова М.Ю. (Красноярск)
Гнусаев С.Ф. (Тверь)
Гумеров А.А. (Уфа)
Звягин А.А. (Воронеж)
Зрячкин Н.И. (Саратов)
Каган А.В. (Санкт-Петербург)
Каганова Т.И. (Самара)
Казначеева Л.Ф. (Новосибирск)
Камалова А.А. (Казань)
Карцева Т.В. (Новосибирск)
Кильдиярова Р.Р. (Москва)
Легонькова Т.И. (Смоленск)
Лобанов Ю.Ф. (Барнаул)
Макарова В.И. (Архангельск)
Малышкина А.И. (Иваново)
Малявская С.И. (Архангельск)
Мельникова И.Ю. (Санкт-Петербург)
Миронов П.И. (Уфа)
Мозжухина Л.И. (Ярославль)
Мурашко М.А. (Москва)
Налетов А.В. (Донецк)
Нижевич А.А. (Уфа)
Овсянников Д.Ю. (Москва)
Павловская Е.В. (Москва)
Панченко А.С. (Чита)
Печкуров Д.В. (Самара)
Решетник Л.А. (Иркутск)
Спивак Е.М. (Ярославль)
Строкова Т.В. (Москва)

Editorial Board

Antonova L.K. (Tver)
Bavykina I.A. (Voronezh)
Balykova L.A. (Saransk)
Belousova T.V. (Novosibirsk)
Bolotova N.V. (Saratov)
Borodulina T.V. (Yekaterinburg)
Galaktionova M.Yu. (Krasnoyarsk)
Gnusaev S.F. (Tver)
Gumerov A.A. (Ufa)
Zvyagin A.A. (Voronezh)
Zryachkin N.I. (Saratov)
Kagan A.V. (St. Petersburg)
Kaganova T.I. (Samara)
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk)
Kamalova A.A. (Kazan)
Kartseva T.V. (Novosibirsk)
Kildiyarova R.R. (Moscow)
Legonkova T.I. (Smolensk)
Lobanov Yu.F. (Barnaul)
Makarova V.I. (Arkhangelsk)
Malyshkina A.I. (Ivanovo)
Malyavskaya S.I. (Arkhangelsk)
Melnikova I.Yu. (Saint-Petersburg)
Mironov P.I. (Ufa)
Mozzhukhina L.I. (Yaroslavl)
Murashko M.A. (Moscow)
Naletov A.V. (Donetsk)
Nizhevich A.A. (Ufa)
Ovsyannikov D.Yu. (Moscow)
Pavlovskaya E.V. (Moscow)
Panchenko A.S. (Chita)
Pechkurov D.V. (Samara)
Reshetnik L.A. (Irkutsk)
Spivak E.M. (Yaroslavl)
Strokova T.V. (Moscow)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

Передовая статья

- 5 30 лет на службе во благо здоровья детей: учим, лечим, пишем, творим (к юбилею кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России)
Н. В. Скрипченко

Лекции

- 14 Вакциноуправляемые инфекции в художественной литературе (в помощь практическому врачу) (к 30-летию юбилею кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)
С. М. Харит
- 22 Кишечный микробиом младенцев. Профилактика нарушений
О. А. Матальгина

Обзоры

- 38 Клинические метаморфозы пневмонии у детей в XXI веке (обзор литературы)
З. В. Нестеренко
- 44 Уромодулин и его роль в образовании почечных конкрементов у детей и подростков
Н. Н. Смирнова, Н. Б. Купrienko
- 49 Лямблиоз у детей. Актуальные проблемы лечения
В. П. Новикова, А. А. Белова

Оригинальные статьи

- 62 Характеристика состава тела у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии
Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, Н. Н. Таран, А. И. Zubovich, М. И. Шавкина
- 70 Состояние кишечной микробиоты у детей с ожирением
А. В. Налетов, В. В. Пушкарчук
- 75 Особенности пищевого поведения у детей с РАС — вероятный фактор риска развития ожирения
Е. Б. Мильнер, Л. А. Щербак
- 82 Избыточное увеличение массы тела в первом полугодии жизни у детей грудного возраста, находящихся на грудном вскармливании
А. Е. Гречкина, А. Ю. Соломаха
- 88 Особенности хронического гастрита у подростков
О. М. Манякина
- 93 Клиническая и морфологическая характеристика нехеликобактерного хронического гастрита при персистенции вируса Эпштейна–Барр у детей
И. С. Аккуратова-Максимова

Editorial

- 5 30 years in service for children's health: teach, treat, write, create (to the anniversary of the Department of Infectious Diseases in children of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia)
N. V. Skripchenko

Lectures

- 14 Vaccine-preventable infections in the literature (to help the doctor)
S. M. Kharit
- 22 The gut microbiome of babies. Prevention of violations
O. A. Matalygina

Reviews

- 38 Clinical metamorphosis of pneumonia in children of the XXI century (review)
Z. V. Nesterenko
- 44 Uromodulin and its role in the formation of renal components in children and adolescents
N. N. Smirnova, N. B. Kuprienko
- 49 Giardiasis in children. Current problems of treatment
V. P. Novikova, A. A. Belova

Original papers

- 62 Characterization of body composition in obese children depending on comorbid pathology
E. V. Pavlovskaya, T. V. Strokovaya, N. N. Taran, A. I. Zubovich, M. I. Shavkina
- 70 The state of the intestinal microbiota in obese children
A. V. Nalyotov, V. V. Pushkaruk
- 75 Eating behavior in children with ASD as a risk factor for development of obesity
E. B. Milner, L. A. Scherbak
- 82 Excessive weight gain in the first half of life in breastfed infants
A. E. Grechkina, A. Yu. Solomakhina
- 88 Features of chronic gastritis in adolescents
O. M. Manyakina
- 93 Clinical and morphological characteristics of non-helicobacter chronic gastritis with Epstein–Barr virus persistence in children
I. S. Akkuratova-Maksimova

Обмен опытом

- 99 Прогнозирование течения открытого
артериального протока у недоношенных
новорожденных
А. М. Климачев

Заметки из практики

- 105 Атипичный гемолитико-уремический синдром
у ребенка 12 лет (случай из практики)
Т. Г. Пухова, Е. П. Ситникова, И. А. Леонтьев,
К. В. Дашичев, О. Н. Чиркова

Юбилеи

- 108 Неретиной Алле Федоровне — 85 лет
В. С. Леднева

Информация

- 110 Правила для авторов

Experience exchange

- 99 Prediction of the course of the open arterial duct in
premature newborns
A. M. Klimachev

Practical notes

- 105 Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child of
12 years old (case from practice)
T. G. Pukhova, E. P. Sitnikova, I. A. Leontiev,
K. V. Dashichev, O. N. Chirkova

Anniversaries

- 108 Alla Fyodorovna Neretina — 85 years old
V. S. Ledneva

Information

- 110 Rules for authors

УДК 614.23+614.258.1+371.71+616.98+378.096+378.4+001.891.34

30 ЛЕТ НА СЛУЖБЕ ВО БЛАГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ: УЧИМ, ЛЕЧИМ, ПИШЕМ, ТВОРИМ

(К ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФАКУЛЬТЕТА ПОСЛЕВУЗОВСКОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА МИНЗДРАВА РОССИИ)

© Наталья Викторовна Скрипченко^{1, 2}

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

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Контактная информация:

Наталья Викторовна Скрипченко — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. E-mail: snv@niidi.ru Scopus Author ID: 6602485814 ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: В статье, посвященной 30-летию со дня основания кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, изложена история создания и развития кафедры. Отражены итоги всесторонней деятельности кафедры: образовательной, научно-исследовательской, организационно-методической, лечебно-диагностической и консультативной. Описаны основные направления и результаты научной работы, их эффективность при внедрении в практическое здравоохранение. Представлены учебно-методические разработки кафедры, изданные за последние годы, являющиеся важным пособием для повышения профессионального уровня врачей. Отмечено, что поднимая образовательный уровень медицинского персонала, кафедра способствует совершенствованию качества оказания медицинской помощи детям, тем самым принимая участие не только в улучшении демографической ситуации в стране, но и в обеспечении ее национальной безопасности.

Ключевые слова: кафедра инфекционных заболеваний у детей; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; юбилей.

30 YEARS IN SERVICE FOR CHILDREN'S HEALTH: TEACH, TREAT, WRITE, CREATE (TO THE ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES IN CHILDREN OF THE FACULTY OF POSTGRADUATE AND ADDITIONAL PROFESSIONAL EDUCATION OF THE SAINT-PETERSBURG STATE PEDIATRIC MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA)

© Natalya V. Skripchenko^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases. 197022, Saint-Petersburg, st. Professor Popov, 9

Contact information:

Natalya V. Skripchenko — Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children of AF and FVE of St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director for Research of the FGBU DNTSIB FMBA of Russia. E-mail: snv@niidi.ru Scopus Author ID: 6602485814 ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: The article, dedicated to the 30th anniversary of the founding of the Department of Infectious Diseases in Children with AF and DPO of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, outlines the history of the creation and development of the department. The results of the comprehensive activities of the department are reflected: educational, research, organizational and methodological, treatment and diagnostic and advisory. The main directions and results of scientific work, their effectiveness when introduced into practical health care are described. The educational-methodical developments of the department, published in recent years, are presented, which are an important tool for improving the professional level of doctors. It is noted that by increasing the educational level of medical personnel, the department contributes to improving

the quality of medical care for children, thereby not only taking part in improving the demographic situation in the country, but also in ensuring its national security.

Key words: Department of Infectious Diseases in Children; St. Petersburg State Pediatric Medical University; anniversary.

В 2021 году исполнилось 30 лет со дня основания кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Кафедра была создана 4 февраля 1991 года по инициативе ректора ЛПМИ, д.м.н., профессора Вячеслава Петровича Алферова и на основании решения Министерства здравоохранения РФ. Основателем кафедры и первым ее заведующим была директор НИИ детских инфекций, д.м.н., профессор Вера Васильевна Иванова. Основной базой кафедры стала клиника НИИ детских инфекций. При формировании кадрового состава кафедры В.В. Иванова руководствовалась принципом профильной ориентации преподавателей, т.е. каждую проблему преподавал руководитель профильного научного отдела НИИДИ, имеющий смежные специализации. К примеру, проблему нейроиных инфекций освещали преподаватели неврологи-инфекционисты, проблему вакцинопрофилактики — инфекционисты-иммунологи, проблему кишечных инфекций — инфекционисты-гастроэнтерологи, проблему гепатитов — инфекционисты-гастроэнтерологи-гепатологи, проблему капельных инфекций — инфекционисты-пульмонологи-аллергологи. Подобный подбор кадров был уникальным и чрезвычайно эффективным, поскольку позволял профессорско-преподавательскому составу кафедры умело оперировать данными междисциплинарных связей, преломляя их к профильной патологии. Это и стало визитной карточкой всей последующей творческой деятельности кафедры, а также определяло и определяет востребованность кафедры, ее индивидуальность. Обязательное включение с 1993 года в программу профессиональной переподготовки врачей основ вакцинопрофилактики, тактики разработки индивидуальной программы вакцинации детей, в том числе и с хронической патологией, иммунодефицитными состояниями, детей групп риска, явилось еще одной особенностью и «визитной карточкой» кафедры. Мы осознаем то, что только повышая профессиональный уровень врачей по вопросам инфекционных болезней и иммунопрофилактики, без вовлечения в этот процесс среднего медицинского персонала проблему совершенствования оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией не решить. В этой связи с 1996 года на кафедре были разработаны программы профессиональной переподготовки медицинских сестер по профильным вопросам. Причем образование среднего персонала поликлинического

звена отличалось от стационарного. Эти циклы обучения стали пользоваться высокой популярностью, которая сохраняется до настоящего времени.

В организацию, становление и развитие кафедры огромный вклад внесли к.м.н. Фарафентова Елизавета Григорьевна; д.м.н., профессор Сорокина Маргарита Николаевна; д.м.н., профессор Цыбульский Эдуард Кузьмич; д.м.н., профессор Железникова Галина Федоровна; к.м.н. Косенко Лариса Максимовна, Кошиль Елена Михайловна, Кованов Константин Борисович, Чупрак Валентина Васильевна, Камальдинова Эльмира Гаязовна, к.м.н. Курбатова Галина Павловна, к.м.н. Осипова Галина Ивановна, к.м.н. Корженевская Татьяна Борисовна, Сергеева Ольга Юрьевна. С момента открытия кафедры и в последующем на ней работали д.м.н. Родионова Ольга Викторовна, к.м.н. Муравьева Наталья Николаевна, к.м.н. Кошечкина Юлия Владимировна, Кириленко Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор Тихомирова Ольга Вячеславовна, к.м.н. Пономарева Марина Александровна, к.м.н. Ушакова Галина Михайловна, д.м.н. Иванова Галина Петровна, к.м.н. Сиземов Алексей Николаевич.

Огромный вклад в становление и развитие кафедры в 90-е годы прошлого столетия внесли ректор ЛПМИ, д.м.н., профессор Алферов Вячеслав Петрович и декан факультета повышения квалификации врачей, д.м.н., профессор Тихвинский Свет Борисович. Бесценную помощь в организации образовательной деятельности кафедры в эти годы оказывали проректоры и деканы факультета: з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Орел Василий Иванович и д.м.н., профессор Сулова Галина Анатольевна. Член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Иванова Вера Васильевна возглавляла кафедру до ноября 2008 года, а с 1 ноября 2008 года (Приказ № 2142 от 29.10.2008) передала руководство кафедрой своей ученице — д.м.н., профессору Скрипченко Наталье Викторовне, которая бережно хранит традиции, заложенные своим учителем.

В настоящее время на кафедре работает 4 профессора, 7 доцентов, 1 ассистент, 3 старших лаборанта (фото 1).

Средний возраст сотрудников кафедры — 46 лет. «Остепененность» профессорско-преподавательского состава кафедры составляет 99%. На кафедре работают 6 докторов медицинских наук, из них 3 профессора и 1 заслуженный деятель науки РФ. Весь профессорско-преподавательский состав кафедры имеет сертификат инфекциониста и педиатра, а трое — дополнительно и сертификат



Фото 1. Сотрудники кафедры: слева направо (нижний ряд) — профессора И.В. Бабаченко, С.М. Харит, Н.В. Скрипченко (заведующая кафедрой), Л.Г. Горячева; второй ряд — доценты Н.В. Рогозина, А.С. Левина, А.А. Вильниц, Р.А. Иванова, М.К. Бехтерева, А.А. Рулева; лаборанты — Н.В. Фивейская, К.К. Тихомирова

невролога, двое — дополнительно сертификат аллерголога-иммунолога, двое — дополнительно сертификат гастроэнтеролога. Высшую квалификационную категорию по инфекционным болезням имеют 9 сотрудников, по неврологии — 3 сотрудника. Это сплоченный коллектив единомышленников, способный решать любые производственные вопросы на высоком профессиональном уровне. Следует отметить, что по-прежнему на кафедре сохраняется принцип «специализации» в образовательном процессе. Так, Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор (на кафедре с 1993 года) ведет курс нейроинфекций (менингококковая инфекция, острые вялые параличи, энтеровирусная инфекция, клещевые инфекции, серозные менингиты, клещевые инфекции, септический шок); Харит Сусанна Михайловна — профессор кафедры, д.м.н., профессор (на кафедре с 1991 года) ведет курс вакцинопрофилактики, иммунологии вакцинального процесса, иммунодефицитных состояний; Горячева Лариса Георгиевна — профессор кафедры, д.м.н. (на кафедре с 1991 года) ведет курс вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи, ВИЧ-инфекции, аутоиммунных гепатитов, инфекционных гепатитов; Бабаченко Ирина Владимировна — профессор кафедры, д.м.н., профессор (на кафедре с 2009 года) ведет курс респираторных и рекуррентных инфекций, коклюша, ма-

лярии, новой коронавирусной инфекции; Рогозина Наталья Васильевна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2009 года) ведет курс вирусных гепатитов с энтеральным путем передачи, дифференциальную диагностику желтух; Бехтерева Мария Константиновна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2002 года) ведет курс бактериальных кишечных инфекций, холеры, эскикозов, иерсиниозов; Вильниц Алла Ароновна — доцент кафедры, д.м.н. (на кафедре с 2018 года) ведет курс нейроинфекций (бактериальные гнойные менингиты у детей (в том числе раннего возраста), неотложные состояния, вирусные энцефалиты, демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей); Иванова Регина Анатольевна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2017 года) ведет курс врожденных инфекционных заболеваний, экзантемных инфекций, столбняка, бешенства; Комарова Анна Михайловна — ассистент кафедры (на кафедре с 2018 года) ведет курс вирусных диарей и функциональных нарушений ЖКТ, тестовый контроль слушателей; Рулева Анна Александровна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2018 года) ведет курс вакцинации зарубежными вакцинами, вакцинации детей групп риска; Левина Анастасия Сергеевна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2009 года) ведет курс герпес-вирусных инфекций, синдрома инфекционного мононуклеоза, лечения респираторных инфекций, дифтерии; Фивейская Наталья Владимировна —

лаборант кафедры (на кафедре с 2009 года) координирует хозяйственное обеспечение учебного процесса; Тихомирова Ксения Кирилловна — старший лаборант кафедры (на кафедре с 2020 года) курирует организационные вопросы образовательного процесса.

Решением Ученого совета Университета, протокол № 6 от 25.02.2013 (Приказ № 250 от 01.03.2013), внесены изменения в наименование кафедры, которая стала называться «Кафедра инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования (ФП и ДПО)». В связи с производственной необходимостью с 2013 года учебная работа на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО стала проводиться не только по УМК «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный), но и по новому УМК «Актуальные вопросы педиатрии и инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный). Производственная необходимость разработки последнего была связана с тем, что во многих детских инфекционных стационарах Российской Федерации работают врачи, имеющие сертификат педиатра, а не инфекциониста.

Безусловно, новой страницей в истории кафедры стала работа в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Несмотря на пандемию и введение строгих ограничительных мер, кафедра продолжала учебную работу, но в дистанционном режиме, который, безусловно, имеет свои преимущества, поскольку существенно возрастает охват обучающихся. В то же время отсутствие прямого контакта со слушателями и обучения «у постели больного» делает образовательный процесс недостаточно эффективным.

На кафедре основной является образовательная деятельность в сфере среднего, высшего, послевузовского и дополнительного профессионального образования. Кроме того, сотрудниками кафедры осуществляются научно-исследовательская, лечебно-диагностическая и консультативная деятельность, организационно-методическая работа с органами практического здравоохранения. Основной клинической и научной базой кафедры со дня ее основания является ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России». Директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России д.м.н. Александр Николаевич Усков и президент центра академик РАН Юрий Владимирович Лобзин оказывают всестороннюю поддержку деятельности кафедры, создают благоприятные условия для совершенствования образовательного процесса и систематически бывают ее слушателя-

ми, подтверждая свою квалификацию. Клиническими базами кафедры также являются Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Детская городская больница Святой Ольги, Детская инфекционная больница № 3, Республиканская клиническая инфекционная больница п. Усть-Ижора, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» (руководитель центра и главный врач клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина — д.м.н., профессор Денис Александрович Гусев). Разнообразие клинических баз кафедры связано с профилем госпитализации больных в городе. К примеру, в Республиканскую клиническую инфекционную больницу п. Усть-Ижора госпитализируются больные с ВИЧ-инфекцией, в Центре СПИДа проводится диспансерное наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией, в ДИБ № 3 — желтухи и гепатиты, больные туберкулезом, ДГКБ № 5 — больные коклюшем, ветряной оспой и т.д. Ведение образовательного процесса «у постели больного» — одна из незываемых традиций кафедры, с чем объединена творческая связь с другими стационарами города и области. Со своей стороны сотрудники кафедры непрерывно оказывают практическую помощь врачам стационаров, проводя профессорские обходы и разборы больных.

На кафедре повышают квалификацию врачи-инфекционисты, педиатры, иммунологи, эпидемиологи, неврологи, семейные врачи и врачи скорой и неотложной помощи. В числе слушателей постоянно присутствуют начмеды клиник, заведующие отделениями и профильных кафедр. Ежегодно на кафедре последипломное тематическое усовершенствование проходят около 300 специалистов из различных регионов России. На кафедре инфекционных заболеваний у детей (по потребности) осуществляется последипломная переподготовка врачей и медицинских сестер по актуальным вопросам инфекционных заболеваний у детей с курсом вакцинопрофилактики. Именно авторитет сотрудников кафедры, их профессионализм привлекают врачей всех специальностей на курсы повышения квалификации. Профессионализм уважают все. Преподаватели кафедры, даже разбирая ситуационную задачу, демонстрируют логический и творческий, индивидуальный подход к больному, представляют современное видение проблемы. Кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО уникальна, поскольку все практические занятия проводятся в специализированных отделах у постели больного по профильным нозологическим формам, здесь же осуществляются клинические разборы, и преподаватели используют результаты научных разработок в

учебном процессе. Проводятся выездные циклы в различные регионы Российской Федерации, а также прерывистые циклы в территориальных медицинских объединениях г. Санкт-Петербурга (поликлиники, больницы, медицинские центры, дома ребенка) и Ленинградской области. Только за последние 5 лет проведено около 60 циклов. Во время проведения циклов осуществляется постоянная консультативная помощь практическому здравоохранению. Все сотрудники кафедры в профильных отделениях Детского научно-клинического центра ФМБА России и различных отделениях СПбГПМУ постоянно осуществляют лечебную и консультативную деятельность, участвуют в профессорских обходах, в клинических разборах сложных пациентов. В различных стационарах города в 250 консилиумах и телеконсультациях сотрудники кафедры принимали участие. От слушателей получено 9 благодарственных писем в адрес кафедры и СПбГПМУ.

Огромное внимание на кафедре уделяется научной работе, которая проводится в том числе и в рамках творческого сотрудничества с ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Республиканской клинической инфекционной больницей п. Усть-Ижора, ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, ДИБ № 3, Центром профилактики инфекционных заболеваний и ВИЧ-инфекций, с НИИ ИЭМ РАН, с НИИ мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, с НИИ питания, с НИИ гриппа РАН им. А.А. Смородинцева, с общественными ассоциациями неврологов, педиатров-инфекционистов.

Научная работа проводится в рамках темы научно-исследовательской работы «Прогноз течения и исходов актуальных инфекционных заболеваний у детей» (2017–2021). Только за последние годы в результате научной работы:

- установлено, что среди госпитализированных детей с кишечными инфекциями частота развития осложнений составляет 90%, а среди осложнений до 95% случаев приходится на синдром дегидратации, частота развития хирургических осложнений не превышает 1%;
- разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики осложнений инфекционных диарей бактериальной и вирусной этиологии у госпитализированных детей, предполагающий в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью (1–2-й день и 4–7-й дни болезни), наличия коморбидных состояний (белково-энергетическая недостаточность, наличие очагов хронической инфекции, сопутствующих острых респираторных инфекций), выраженности системного воспаления (уровни СРБ, кардиоспецифических ферментов) и оценки тяжести диареи с использованием унифицированных шкал (Кларка, Везикари, шкалы дегидратации) прогнозировать риск развития генерализации инфекции или кардиомиопатии инфекционного генеза в ранние сроки болезни; на поздних сроках болезни оценивать степень тяжести диареи, гематологические тесты (уровни лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, СРБ) и наличие органных дисфункций (поражение почек, системы гемостаза, опорно-двигательного аппарата) и прогнозировать развитие осложнений с иммунопатологическим механизмом развития;
- представлены этапы перинатальной профилактики гепатита В (ГВ), включающие порядок обследования, наблюдения, а по показаниям и лечения беременных женщин;
- разработан алгоритм наблюдения беременных женщин с различными формами HBV-инфекции;
- показано, что в структуре больных ХГВ дети с перинатальным инфицированием составляют до 87%;
- определены прогностические критерии развития HBV-инфекции у детей на основании комплексного клинико-anamnestического, иммунологического обследования с учетом факторов матери и ребенка;
- разработан способ прогнозирования перинатального инфицирования и развития хронического гепатита В у детей;
- разработан алгоритм наблюдения и обследования детей, рожденных от матерей с HBV-инфекцией;
- выявлено, что у 54,8% детей с врожденными инфекционными заболеваниями старт вакцинации приходится на период после 3 месяцев, причем 13,2% реконвалесцентов начинают реализацию графика прививок врожденными инфекционными заболеваниями после 1 года;
- показано, что тактика иммунизации детей с ВИЗ определяется не этиологическим агентом, вызвавшим данную патологию, а преобладающим, сформировавшимся синдромом: поражение ЦНС, печени, иммунопатологическими проявлениями;
- доказано, что проводить вакцинацию реконвалесцентов врожденных инфекционных заболеваний возможно через 1 месяц после стабилизации состояния ребенка при любом коморбидном состоянии;
- установлено, что при УЗИ и ЭНМГ лицевого нерва неблагоприятным критерием прогноза восстановления функции является диаметр лицевого нерва в области ШСО $\geq 1,8$ мм, ЭНМГкф *m. orbicularis oculi* $\leq 21\%$;
- отработана методика измерения диска зрительного нерва с помощью УЗИ, доказана ее

эффективность и определены неблагоприятные признаки повышения внутричерепного давления, что требует коррекции дегидратационной терапии;

- установлено, что у детей с энцефалитами в острый период на ранних сроках заболевания наблюдается достоверное повышение уровня основного белка миеллина (ОБМ) и белка S100 в ЦСЖ, причем максимальные значения ОБМ до 30 (10–30) нг/мл и белка S100 до 903 (664–2184) нг/мл выявляются у детей с крайне тяжелым течением энцефалитов (ЭФ), тогда как уровни ОБМ и глиального фибриллярного белка (GFAP) в ЦСЖ у детей с неблагоприятным течением составляют 12 (4,5–30) нг/мл и 0,5 (0,4–0,85) нг/мл соответственно, в отличие от пациентов с благоприятным течением — 3,5 (2,8–5,6) нг/мл и 0,34 (0,28–0,41) нг/мл соответственно ($p < 0,01$; $p < 0,05$).
- выявлено, что важное значение в прогрессировании фиброза печени, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, у детей имеет активация герпесвирусов, подавление репликации которой с помощью специфической терапии способствует достижению полной биохимической ремиссии;
- выявлено, что частота гомозиготного носительства аллеля G (GG) BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D достоверно чаще до 75% ($p < 0,01$) наблюдается у детей с крайне тяжелым течением энцефалитов;
- разработана математико-статистическая модель прогнозирования характера течения энцефалитов у детей, основанная на комплексной оценке в ЦСЖ уровня таких мозгоспецифических белков, как GFAP, белок S100 и метаболита 25(OH)D, которая позволяет с вероятностью 75% прогнозировать неблагоприятное течение заболевания;
- установлено, что у реконвалесцентов ОРИ наиболее длительно (в течение 1 года) сохраняется повышение фермента КФК-МВ, что ассоциировано с функциональными нарушениями сердечной деятельности по результатам ЭКГ и ЭхоКГ. Показано, что высокие уровни КФК-МВ и ЛДГ ($r = 0,8225$; $p < 0,05$), у реконвалесцентов ОРИ целесообразно использовать для формирования групп динамического наблюдения кардиологом и ранней реабилитации для профилактики формирования сердечно-сосудистой патологии после перенесенных инфекционных заболеваний; наиболее угрожаемыми по риску кардиальных повреждений являются пациенты с активными герпесвирусными и бактериальными инфекциями;

- выявлено, что поражения сердца при генерализованных формах инфекционных заболеваний с летальным исходом у детей наблюдаются в 82% наблюдений и обусловлены тяжелыми поражениями миокарда у 31% погибших детей, которые в 3% случаев явились непосредственной причиной смерти;
- установлено, что своевременно начинают прививаться около 72,5% детей; только 30% из своевременно привитых детей получают в декретированные сроки вторую вакцинацию;
- в возрасте 12 месяцев только около 81% привиты без нарушения Национального календаря прививок, а к 2–3 годам полностью привиты по календарю 97,3% детей;
- установлено, что основной причиной непривитости детей в таком мегаполисе, как Санкт-Петербург, в 10,3% являются отказы от вакцинации, которые оформляются на первом году жизни бессрочно, в 89,7% временные медицинские отводы, данные узкими специалистами (аллергологами, неврологами, гастроэнтерологами);
- выявлено, что при первичной вакцинации против кори пациентов с бронхиальной астмой 45,5% детей остаются серонегативными; у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции отсутствие ревакцинации и увеличение срока после последнего введения вакцины закономерно приводит к значительному снижению иммунитета против кори, паротита, дифтерии, тем самым подтверждена необходимость проведения ревакцинирующих доз в декретированные сроки.

Все вышеописанное, безусловно, представляет значимые достижения в науке, полученные сотрудниками кафедры.

Помимо этого под руководством сотрудников кафедры успешно защищено 5 диссертационных исследований, из них: 1 докторская диссертация «Гнойные менингиты у детей: клинко-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений» (Вильниц А.А.; консультант Скрипченко Н.В.) и 4 кандидатские диссертации — «Клинко-лабораторные предикторы исходов энтеровирусных менингитов у детей» (Широкова А.С.; руководитель Скрипченко Н.В.); «Коклюшная инфекция у детей старшего возраста, эффективность и безопасность специфической профилактики цельноклеточной и бесклеточными вакцинами» (Иозефович О.В.; руководитель Харит С.М.); «Клинко-лабораторные факторы прогноза инфицирования и элиминации вируса у детей перинатальным контактом по гепатиту С» (Грешнякова В.А.; руководитель Горячева Л.Г.); «Клинко-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена

его рецептора при энцефалитах у детей» (Бухалко М.А.; руководитель Скрипченко Е.Ю.).

Продолжается выполнение двух докторских и трех кандидатских диссертаций.

Научные разработки сотрудников кафедры отличаются абсолютным приоритетом, что подтверждает патентно-изобретательская деятельность на кафедре. Сотрудниками кафедры за последние 5 лет получено 11 патентов на изобретения, среди которых «Способ диагностики поражения сердца при инфекционных заболеваниях у детей и подростков» (авторы: Чупрова С.Н., Бабаченко И.В., Абакумов А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Патент на изобретение № 2680975 от 01.03.2019); «Способ лечения кишечных инфекций у детей» (авторы: Гончар Н.В., Кирьянова В.В., Лепихина Т.Г., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В. Патент на изобретение № 2676652 от 09.01.2019); «Способ постмортальной морфологической диагностики отека головного мозга при нейроинфекционных заболеваниях у детей» (авторы: Карев В.Е., Вильниц А.А., Скрипченко Н.В. Патент RU 2695292 C1; опубликовано: 22.07.2019, бюл. № 21); «Способ прогнозирования развития неспецифических осложнений острых кишечных инфекций с синдромом гемоколита у детей» (авторы: Климова О.И., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Патент RU 2704132 C1 от 24.10.2019); «Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности» (авторы: Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Середняков К.В., Маркова К.В. Патент на изобретение № 2712050 от 24.01.2020); «Способ диагностики активности сочетанной инфекции у детей с острыми респираторными инфекциями» (авторы: Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А., Мукомолова А.Л., Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Патент RU 2706126 C1 от 14.11.2019); «Способ прогнозирования исходов серозных менингитов у детей» (авторы: Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Войтенков В.Б., Клишкин А.В. Патент RU 2612539 C2 от 09.03.2017); «Способ вакцинопрофилактики эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных детей» (авторы: Харит С.М., Рулева А.А., Начарова Е.П. Патент RU 2616234 C1 от 13.04.2017).

За указанный период выигран грант РФФИ «Экспансия» на соискание финансовой поддержки для подготовки и опубликования научной обзорной статьи «Молекулярно-генетические и клинические аспекты социально значимых вирусов в реализации врожденных заболеваний» (Регистрационный номер 20-115-50439) (доцент Рогозина Н.В. и др.).

Следует отметить, что особое место в деятельности кафедры занимает организационно-методическая помощь практическому здравоохранению.

Только за последние годы на кафедре подготовлены и опубликованы 11 учебно-методических пособий, среди них: Перинатальная HBV-инфекция: диагностика, лечение и профилактика / Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина и др. ; под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко. СПб.: СПбГПМУ, 2019. 32 с.; Диагностика, лечение и профилактика перинатальной HBV-инфекции / под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко. СПб.: Альгиз, 2020. 40 с. 100 экз.; Инфекционные заболевания у детей, представляющие исключительную эпидемическую опасность / под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко. 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Альгиз, 2020. 136 с. 100 экз.; Экзантемы у детей: дифференциально-диагностические аспекты / под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко. 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Альгиз, 2020. 132 с. 100 экз.; Болезни путешественников у детей и подростков (медицина путешествий) / Бабаченко И.В., Бехтерева М.К., Вильниц А.А.; ред. Д.О. Иванов, Н.В. Скрипченко. СПб.: СПбГПМУ, 2020. 176 с. 500 экз. ISBN 978-5-907184-97-8; Полиомиелит и другие острые вялые параличи у детей: эпидемиология, клиника, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение и профилактика / под ред. проф. Н.В. Скрипченко. СПб., 2018. 108 с. 500 экз.; Менингоэнцефалиты у детей раннего возраста: учебное пособие / под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко. 2-е изд., перераб. СПб.: Тактик-Студио, 2018. 136 с. 1000 экз.; Тактика вакцинации детей с различным состоянием здоровья в условиях пандемии COVID-19: учебно-методическое пособие / под ред. Д.О. Иванова, Н.В. Скрипченко. СПбГПМУ, 2021. 132 с.; Пневмонии у детей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции: учебно-методическое пособие / под ред. Д.О. Иванова, Н.В. Скрипченко. СПбГПМУ, 2021. 141 с.

Сотрудниками кафедры подготовлено и издано 11 монографий и методических рекомендаций, среди которых: Методологические подходы к преподаванию отдельных разделов педиатрии с целью качественной подготовки врачей-педиатров: монография / под ред. А.С. Симаходского (в числе авторов: Н.В. Скрипченко, С.М. Харит). СПб., 2020. 220 с. 500 экз.; Нейровирусные инфекции. РНК вирусы и ретровирусы: монография; пер. с англ. / под общ. ред. з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. СПб.: Тактик-Студио, 2019. 720 с. 1000 экз.; Баранов А.А. и др. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей: методические рекомендации (среди авторов — С.М. Харит). М.: ПедиатрЪ, 2019. 35 с.; Снегирева И.И. и др. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (среди авторов — С.М. Харит). М., 2019. 56 с. и др.

Преподаватели кафедры являются авторами и соавторами более 141 научной статьи в централь-

ных журналах, в материалах съездов и конференций. Сотрудниками кафедры представлено более 234 докладов на международных конгрессах, симпозиумах, съездах врачей России, конференциях, заседаниях научных обществ. Сотрудники кафедры являются членами диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций (Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В.), членами редколлегии 11 журналов, рецензируемых ВАК, таких как «Детские инфекции», «Российский Вестник перинатологии и педиатрии», «Инфекционные болезни», «Журнал инфектологии», «Лечение и профилактика», «Вопросы практической педиатрии», «Практическая медицина» и др.

За последние 5 лет 8 сотрудников кафедры были награждены почетными грамотами и дипломами: знак «Отличник здравоохранения» (Харит С.М.), Почетная грамота Минздрава России (Вильниц А.А.), Почетная грамота ФМБА (Бехтерева М.К.), Почетные грамоты и благодарности СПбГПМУ (Рогозина Н.В., Бабаченко И.В., Горячева Л.Г.), Почетная грамота и благодарности ЗАГСА СПб (Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В.), заведующей кафедрой профессору Скрипченко Н.В. вручена ведомственная награда ФМБА России — медаль «За вклад в науку» (2019).

Сотрудниками кафедры активно внедрялись научные достижения в практику. Внедрение проводилось на местном, городском, областном, федеральном, региональном и республиканском уровнях: Санкт-Петербург, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России — диагностический, лечебный процессы, СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»; г. Колпино (ЛО), ГБУЗ «ДГБ № 22»; г. Москва, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; г. Казань, республика Татарстан, «Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан», ГАУЗ «ДГБ № 7», ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова»; г. Набережные Челны, ГАУЗ «Набережно-Челнинская инфекционная больница», «Диагностический центр на Вахитова»; г. Мурманск, ГОБУЗ «Мурманская городская детская поликлиника № 4»; г. Красноярск, КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1»; г. Усть-Илимск, Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Усть-Илимская городская больница»; г. Иваново, Областное бюджетное учреждение здравоохранения Ивановской области «Областная детская клиническая больница»; г. Мурманск, Клиника семейной медицины «ФламингоМед», ГОБУЗ «Мурманская городская детская поликлиника № 4»; г. Сыктывкар, ГБУЗ РК «Республиканская инфекционная больница». Только за последние 5 лет было внедрено 42 предложения, по которым получено 86 актов внедрения, из них по вопросам диагностики и про-

гнозирования — 17, по вопросам изучения клинико-патогенетических механизмов, разработки терапевтической тактики и усовершенствования иммунопрофилактики — 69.

В результате внедрений в практическое здравоохранение инноваций, предложенных сотрудниками кафедры, удалось повысить этиологическую верификацию сочетанных герпесвирусных инфекций на 20%; в 85% случаев достоверно прогнозировать характер течения энцефалитов и диссеминированных энцефаломиелитов со своевременным выявлением формирования грубого неврологического дефицита; предупредить развитие бактериальных осложнений у детей на фоне течения острой респираторной инфекции за счет раннего прогнозирования с возможностью обоснования своевременного и адекватного назначения антибактериальной терапии с повышением частоты благоприятных исходов до 80%; снизить неблагоприятные исходы у детей-реконвалесцентов острых вирусных гастроэнтеритов на 18%; уменьшить затраты на лечение детей от управляемых инфекций в связи с проведением мероприятий в соответствии с предложенными алгоритмами экстренной и плановой вакцинации.

В настоящее время кафедра находится в своем творческом расцвете. Она оснащена компьютерной техникой, созданы программы тестового контроля по оценке знаний, широко используются иллюстративные материалы, симуляторы, внедрены дистанционные формы обучения. Кафедра востребована слушателями, которые систематически обучаются на различных циклах. До 70% слушателей приходят на учебу повторно, что отражает эффективность и пользу от ее работы. Учебная работа на кафедре в данное время проводится по следующим программам: «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» на 144 и 216 ч (общее усовершенствование, сертификационный); по программам первичной подготовки «Инфекционные болезни» в объеме 504 ч и переподготовки «Актуальные вопросы педиатрии, инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный) в объеме 144 ч, причем производственная необходимость разработки последнего была связана с тем, что во многих детских инфекционных стационарах Российской Федерации работают врачи, имеющие сертификат педиатра, а не инфекциониста; «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование) в объеме 72 ч; по программам на 36 ч — «Капельные инфекции у детей», «Острые кишечные инфекции и вирусные гепатиты у детей», «Нейроинфекции у детей»; по восьми авторским программам на 18 ч — «Вирусные гепатиты

и другие заболевания печени у детей первого года жизни», «Врожденные инфекции», «Герпетические инфекции у детей», «Клещевые инфекции у детей», «Острые вялые параличи у детей», «Геморрагические лихорадки у детей», «Коронавирусная и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей», «Инфекционные болезни у детей раннего возраста». Обучение на циклах проводится как стационарно, так и в режиме прерывистых, выездных и дистанционных форм обучения.

Бесспорно, успешность работы кафедры зависит и от всесторонней поддержки руководства университета. Ректор СПбГПМУ, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Дмитрий Олегович Иванов не только словом, но и делом всегда поддерживает деятельность кафедры, содействует профессиональному росту профессорско-преподавательского состава. Д.О. Иванов, являясь одним из лучших учеников крупного отечественного Ученого, Педиатра, Врача, д.м.н. профессора Николая Павловича Шабалова, прекрасным врачом-клиницистом, педагогом, главным специалистом по неонатологии Минздрава России, не только способствует сохранению традиций и принципов классической отечественной педиатрии, но и, являясь креативным руководителем, идет в ногу со временем, внедряя

новые формы работы в совершенствование образовательного процесса в вузе. Бесценную всестороннюю помощь кафедре оказывают проректор факультета, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Юрий Станиславович Александрович и декан факультета, к.м.н., доцент Лилия Викторовна Дитковская, которые «изнутри» хорошо знают особенности работы факультета и нужды кафедры. Отзывчивость, профессионализм, коммуникабельность и доброжелательность отличают Ю.С. Александровича и Л.В. Дитковскую и делают работу с ними «в удовольствие» и эффективной.

Таким образом, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ идет в ногу со временем, работая в соответствии с Указом Президента Российской Федерации № 240 от 29.05.2017 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства», в котором снижение инфекционной заболеваемости является приоритетным направлением развития отечественной медицины. Повышая образовательный уровень медицинского персонала, кафедра способствует совершенствованию качества оказания медицинской помощи детям, тем самым не только принимает участие в улучшении демографической ситуации в стране, но и в обеспечении ее национальной безопасности.

УДК 616.98+614.23-084+615.371+821+616.912(915)+616.24-002.5+616.931+616.921.8+616.832.21-002.1

ВАКЦИНОУПРАВЛЯЕМЫЕ ИНФЕКЦИИ В ХУДОЖЕСТВЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЕ (В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ)

(К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ
ФП И ДПО СПбГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

© Сусанна Михайловна Харит^{1, 2}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

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

Контактная информация:

Сусанна Михайловна Харит — д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ.

E-mail: kharit-s@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: В статье представлены выдержки из произведений художественной литературы с описанием вакциноуправляемых инфекций. Эмоциональное восприятие, свойственное писателям, позволяет дополнить понимание инфекционных заболеваний в условиях снижения их распространенности и может служить важным аргументом в пользу вакцинации.

Ключевые слова: художественная литература; вакциноуправляемые инфекции.

VACCINE-PREVENTABLE INFECTIONS IN THE LITERATURE (TO HELP THE DOCTOR)

© Susanna M. Kharit

¹ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia. 197022, Saint-Petersburg, st. Professors Popov, 9

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

Contact information:

Susanna M. Kharit — Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Division of Vaccin Filact and PostAlimentary Pathology of FGBU "Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases" of the FMBA of Russia; Professor of the Department of Infectious Diseases in children of FP and DPO SPBGPMU. E-mail: kharit-s@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: The article presents excerpts from works of fiction with a description of vaccine-preventable infections. The emotional perception inherent in writers allows us to supplement the understanding of infectious diseases in the context of a decrease in their prevalence and can serve as an important argument in favor of vaccination.

Key words: fiction; vaccine-preventable infections.

В последнее десятилетие скептическое отношение к вакцинации достаточно быстро распространяется, в том числе и в медицинской среде. Одной из причин называют непосредственные успехи иммунизации, которые способствовали снижению числа вакциноуправляемых инфекций, поэтому не только молодые родители не представляют себе всех рисков заболеваний, но и целое поколение врачей выросло, зная эти инфекции только по описанию в учебниках. В то же время внутренняя уверенность в важности вакцинации, принятие решения о необходимости проведения прививок

определяется не только сухой информацией, но и, в первую очередь, как считают психологи, эмоциональным восприятием. Однако эмоционального воздействия никакие учебники не окажут, а вот художественная литература задевает в нас именно эмоциональную сторону. И поэтому как дополнение к учебникам по инфекционным болезням позволите предложить ряд описаний управляемых инфекций из художественной литературы. Начать, наверное, нужно было бы с **натуральной оспы**, о которой в Библии говорится как об одной из казней египетских: «...И сказал Господь Моисею и Аарону:

возьмите по полной горсти пепла из печи, и пусть бросит его Моисей к небу в глазах фараона (и рабов его); и поднимется пыль по всей земле Египетской, и будет на людях и на скоте воспаление с нарывами, во всей земле Египетской» (Ветхий Завет. Исх. 9:7-8).

В словаре Ф.А. Брокгауза и И.А. Эфрона приводится цитата историка Томаса Маколея (1800–1859) об оспе: «Моровая язва или чума была более смертельна, но зато она посетила наш берег лишь однажды или дважды на памяти людей, тогда как оспа неотступно пребывала между нами, наполняя кладбища покойниками, терзая постоянным страхом всех тех, которые еще не болели ею, оставляя на лицах людей, жизнь которых она пощадила, безобразные знаки, как клеймо своего могущества, делая ребенка неузнаваемым для родной матери, превращая красавицу-невесту в предмет отвращения в глазах жениха».

Еще одно описание оспы в другой части света: «Хосе Паласиос увидел в порту множество лиц, исполосованных фиолетовой краской от лечебного корня, помогавшего при оспе. Оспа была давним бедствием селений в низовьях Магдалены, и в конце концов повстанцы стали бояться ее больше, чем испанцев, — так опустошала она ряды Освободительной армии во время боев на реке» (Гарсиа Маркес. Генерал в своем лабиринте).

Оспу удалось элиминировать, так как вирус был генетически стабилен и вакцинация оказалась высокоэффективной. Что касается других вакциноуправляемых инфекций, то они продолжают существовать, стали встречаться существенно реже, но о них можно найти очень эмоциональные строки в художественной литературе, а то, что авторы включают такие описания в текст своих произведений, является свидетельством обыденности этих заболеваний в повседневной жизни людей в недавнем прошлом.

Туберкулез. Эта инфекция присутствует в огромном количестве произведений, так как распространенность была и есть огромна. Медленную неотвратимость туберкулеза ярко описал Э.М. Ремарк в романе «Три товарища», и это не может не запомниться.

«...Однажды, когда я обедал, подошел Антонио и подсел ко мне, — Рита умерла, — сказал он.

— Рита? Вы хотите сказать, что русский.

— Нет, Рита — испанка.

— Но это невозможно, — сказал я и почувствовал, как у меня застывает кровь. Состояние Риты было менее серьезным, чем у Пат.

— Здесь возможно только это, — меланхолически возразил Антонио. — Она умерла сегодня утром. Ко всему еще прибавилось воспаление легких.

— Воспаление легких? Ну, это другое дело, — сказал я облегченно.

— Восемнадцать лет. Это ужасно. И она так мучительно умирала.

Рита умерла. Но я думал только об одном: это не Пат. Это не Пат.

<...>

Я поднялся опять к Пат. Она лежала тяжело дыша, опираясь на гору подушек.

Пат все больше слабела. Она не могла уже вставать. По ночам у нее бывали частые приступы удушья. Тогда она серела от смертельного страха. Я сжимал ее влажные бессильные руки.

— Только бы пережить этот час, — хрипела она. — Только этот час, Робби. Именно в это время они умирают...

Она боялась последнего часа перед рассветом. Она была уверена, что тайный поток жизни становится слабее и почти угасает именно в этот последний час ночи.

<...>

Сидя у ее постели, я рассказывал ей обо всем, что приходило в голову. Ей нельзя было много разговаривать, и она охотно слушала, когда я рассказывал о разных случаях из моей жизни.

<...>

А потом постепенно в окна начинал просачиваться рассвет. <...> Лампочка на ночном столике тускнела до бледной желтизны, и Пат прижимала влажное лицо к моим ладоням:

— Вот и прошло, Робби. Вот у меня есть еще один день.

<...>

Потом внезапно всё пошло очень быстро. На любимом лице таяла живая ткань тела. Скулы выступили, и на висках просвечивали кости. Руки стали тонкими, как у ребенка, ребра выпирали под кожей, и жар все чаще сотрясал исхудавшее тело. Сестра приносила кислородные подушки, и врач заходил каждый час.

Однажды к концу дня температура необъяснимо стремительно упала. Пат пришла в себя и долго смотрела на меня.

<...>

Она умерла в последний час ночи, еще до того, как начался рассвет. Она умирала трудно и мучительно, и никто не мог ей помочь. Она крепко сжимала мою руку, но уже не узнавала меня.

<...>

Я медленно разжимаю пальцы. И ее рука падает. Кровь. Искривленное удушьем лицо. Страдальчески застывшие глаза. Коричневые шеловистые волосы.

— Пат, — говорю я. — Пат!

И впервые она не отвечает мне...

Дифтерия. Со школьной скамьи все знают рассказ А.П. Чехова «Попрыгунья» и доктора Дымова, заразившегося при попытке помочь ребенку с

дифтерией, но описание вспышки дифтерии в «Открытой книге» В. Каверина не менее впечатляет.

«— А круп — вы вчера видели, какая картина? На третий день начинают задыхаться. Что делать? Вы подумайте только, как это страшно! Смотришь на ребенка с отчаянием и думаешь: чем же помочь? Андрей Дмитриевич, он такой образованный, знает, как лечили дифтерию в девятнадцатом веке. Вы не поверите — ведь он трубочкой пленку высасывал.

< ... >

Говорят, что борьба с эпидемиями напоминает войну: те же разведки, прорывы, отступления, атаки. Но ничего похожего на войну не было в той тщательной однообразной работе, которой мы занимались днем и ночью.

< ... >

И лишь в одном отношении наш труд напоминал войну: мы не могли предсказать потери. Так погиб, несмотря на огромные дозы сыворотки, белокурый мальчик, напомнивший мне Андрея. Погиб третий ребенок у женщины, потерявшей двух, и она часами стояла у нашей баньки, простоволосая, страшная, качая завернутое в тряпку полено».

Инфекция не щадит ни богатых, ни бедных, именно поэтому вакцинацию считают фактором, обеспечивающим «равенство людей». Вот пример смертельной власти дифтерии не из книги, а вполне исторический. Большинство людей знает (читали, видели) Джеймса Бонда. Его создатель, Ян Флеминг, происходил из богатой семьи, его мать, Эвелин Сен-Круа Роуз, называли светской львицей, а его отцом был политик, член парламента Валентайн Флеминг. Валентайн Флеминг был сыном шотландского финансиста Роберта Флеминга, основавшего шотландско-американский инвестиционный траст и торговый банк Robert Fleming & Co. Пять братьев и сестер Роберта умерли в детстве от дифтерии.

Сегодня, проводя прививки от дифтерии, мы используем комбинированный препарат, защищая сразу и от другой смертельно опасной инфекции — **столбняка**. Вот как пишет о столбняке в «Записках врача» В.В. Вересаев:

«...Вскоре после начала клинических занятий в клинику старших курсов был положен огородник, заболевший столбняком. < ... > Больной был мужик громадного роста, плотный и мускулистый, с загорелым лицом; весь облитый потом, с губами, перекошенными от безумной боли, он лежал на спине, ворочая глазами; при малейшем шуме, при звонке конки на улице или стуке двери внизу больной начинал медленно выгибаться: затылок его сводило назад, челюсти судорожно впивались одна в другую, так что зубы трещали, и страшная, длительная судорога спинных мышц приподнимала его тело с постели; от головы во все стороны расходилось

по подушке мокрое пятно от пота. Две недели назад больной работал босиком на огороде и занозил себе большой палец ноги; эта пустячная заноза вызвала то, что я теперь видел.

Ужасно было не только то, что существуют подобные муки; еще ужаснее было то, как легко они приобретаются, как мало гарантирован от них самый здоровый человек».

У Вересаева в этой же книге, в главе XII есть и строки, посвященные **коклюшу** и терапевтическим возможностям врача.

«...Врач, которого в первый раз пригласят в семью для лечения коклюша, может быть уверен, что в эту семью его никогда уж больше не позовут: нужно громадное, испытанное доверие к врачу или полное понимание дела, чтобы примириться с ролью врача в этом случае — следить за гигиеничностью обстановки и принимать меры против появляющихся осложнений».

В наше время коклюш остается тяжелой и опасной инфекцией для детей раннего возраста, но его лечение возможно, так как антибиотики позволяют бороться с коклюшной палочкой, а вот многие вирусные инфекции не имеют специфической терапии, в частности полиомиелит.

Полиомиелит. Эта болезнь известна очень давно. Надеюсь на ближайшее искоренение полиомиелита, ВОЗ в 2002 году как символ, который должен был напоминать о калечащем эффекте заболевания, использовал изображение жреца, обнаруженное на стеле эпохи XVIII династии (1403–1365 гг. до н. э.) в храме богини плодородия Астарты в Мемфисе, с типичным для полиомиелита поражением нижней конечности (рис. 1). Описание симптомов болезни, при которой сохнут ноги, уменьшается объем мышц и наступает паралич конечностей, оставил и Гиппократ. А вот как говорит о полиомиелите в автобиографическом романе «Я умею прыгать через лужи» Алан Маршалл.

«— Алан, у тебя болят ноги? — Нет, — ответил я. — Они совсем как мертвые.

< ... >

Моя правая нога, которую я называл своей “плохой” ногой, была совершенно парализована и от самого бедра свисала плетью, бесполезная, обезображенная, изуродованная. Левую ногу я называл “хорошей” ногой. Она была лишь частично парализована и могла выдержать тяжесть моего тела. Целыми неделями я проверял ее, сидя на краю кровати.

Искривление позвоночника перекосило мою спину влево, но, когда я опирался на костыли, спина выпрямлялась, и все тело удлинялось, так что стоя я казался выше, чем сидя.

Мышцы живота тоже были частично парализованы, но грудь и руки оставались незатронутыми. В последующие годы я перестал обращать внимание



Рис. 1. Стела (1403–1365 гг. до н. э.) с изображением жреца, нижняя конечность которого поражена полиомиелитом

на свои ноги. Они вызывали у меня озлобление, хотя иногда мне начинало казаться, что они живут обособленной, горькой жизнью, и тогда я испытывал к ним жалость».

Последствия полиомиелита были и более серьезными, многим людям пришлось жить с постоянным использованием аппаратов, поддерживающих их дыхание. Героиня одного из романов Артура Хейли «Перегрузка» погибает в результате прекращения работы электростанции и отключения из-за этого ее дыхательного аппарата. В годы после снижения заболеваемости полиомиелитом у переболевших ранее был описан постполиомиелитный синдром. Обычно через 15–30 лет после первоначального острого паралитического приступа появляется снижение мышечной функции, острая слабость с болью и утомляемостью. Точный патогенез неизвестен. Лечение ограничивается симптоматическими мерами. Писатель-фантаст сэр Артур Кларк развил постполиомиелитный синдром в 1984 году, а полиомиелит перенес в 1962 году. До конца жизни он оказался прикован к инвалидному креслу.

К сожалению, до настоящего времени эта инфекция не исчезла и, напротив, с 2019 года отмечается рост числа случаев паралитических заболеваний,

ассоциированных с вакцинородственными вариантами вируса полиомиелита 2-го типа, хотя дикий штамм 2-го типа в мире не циркулирует с 1998 года.

Краснуха. Инфекция относительно легкая и подчас вообще незаметная, если бы не синдром врожденной краснухи, который она вызывает. Детектив Агаты Кристи, выходящий в русском переводе с названием «Зеркало треснуло», как раз о синдроме врожденной краснухи. В основе произведения реальная ситуация актрисы Джин Тирни, которую называли «золотой девушкой Голливуда» и «новой Джоконой» (правда, в жизни не было убийства).

«— Да, но вы не слышали одного слова, так как никто не думал, что оно может иметь значение. Вы не слышали названия болезни, которой страдала Хеса Бедкок, — краснуха.

— Краснуха? Какое, ради бога, это имеет отношение к делу?

— Краснуха, в сущности, очень легкая болезнь, — спокойно продолжала мисс Марпл.

— Люди даже не всегда осознают, что больны ею. На теле выступает сыпь, которую очень легко скрыть пудрой, слегка поднимается температура, вот и все.

<...>

У этой болезни есть еще одна особенность. Если женщина перенесет ее в первые четыре месяца ее... — следующее слово мисс Марпл произнесла с налетом легкой викторианской жеманности, — беременности, то это может иметь весьма серьезные последствия для будущего ребенка. Он может родиться слепым или умственно неполноценным.

Она повернулась к Джейсону Радду.

— Я ведь не ошибаюсь, мистер Радд: лет десять-двенадцать назад у вашей жены родился умственно неполноценный ребенок? Я слышала, что она до самого конца так и не оправилась от этого удара.

Именно огромная вспышка краснухи и рождение большого числа детей с синдромом врожденной краснухи подстегнула разработку вакцины. В позиционной статье ВОЗ, посвященной краснухе, есть такие данные: «Эпидемия 1964–65 годов в США вызвала 12,5 млн случаев, более 2000 энцефалитов, 11 250 случаев смерти плода, более 20 000 синдромов врожденной краснухи, более 8000 случаев глухоты, 3580 слепоглухих детей и 1800 детей с умственной отсталостью».

Корь. Инфекция, осложнения которой, такие как пневмония и энцефалит, приводящие к смерти, упоминаются в разных произведениях. Не уверена, что читая роман Маргарет Митчелл «Унесенные ветром», т. 1, кто-то обратил особое внимание на описание смерти первого мужа Скарлет О'Хара: «Судьба обманула незадачливого мальчика, не подарив ему ни любви, которую, как ему казалось, он завоевал, ни воинских подвигов на полях сражений.

Он умер бесславно и быстро от кори, осложнившейся пневмонией, не успев покинуть лагерь в Южной Каролине». Непредсказуемость течения кори у своей дочери описал известный писатель Роальд Даль: «Моя старшая дочь Оливия подхватила корь, когда ей было 7 лет. Болезнь шла своим чередом, и я помню, как часы читал ей, лежащей в постели, и почти не чувствовал тревоги. Затем однажды утром, когда она уже выздоравливала, я сидел на ее кровати и показывал, как можно из цветных ершиков для чистки трубки мастерить смешных зверушек. Когда она попробовала сделать фигурку самостоятельно, я заметил, что пальцы ее не слушаются, и она не способна ничего делать. Я ее спросил: «Как ты себя чувствуешь?» Она сказала: «Мне очень хочется спать». Через час она была без сознания. Через 12 часов умерла. Корь перешла в страшную вещь — коревой энцефалит, и врачи уже ничего не смогли сделать, чтобы ее спасти».

А в 2015 году в статье, опубликованной в журнале «Emerging Infectious Diseases», посвященной кори, были опубликованы выдержки из дневника Коттона Мэзера о кори в Бостоне в октябре–ноябре 1713 года, в его собственном доме, включая болезнь жены, 9 детей и служанки. Вот отрывки из цитируемого дневника.

«[18 октября] ...Корь приходит в город, это, вероятно, будет Время болезни... [19 октября] [Я должен]... воспользуйтесь Случаем, чтобы пробудить в Душах детей Благочестие и Готовность к Смерти. [24 октября]... мой сын Инкриз заболел... [27 октября] Моя желанная дочь Нибби сейчас лежит очень больная корью...

[28 октября] ...на Город обрушивается очень ошутимое Бедствие... [30 октября] В этот день моя Супруга [жена], из-за которой я был в большом горе, чтобы она не заболела корью, смертельной для женщин, которые были беременны, после слишком усердного ухода за ее больной семьей, была... удивлена ее родами [начались роды]... сына и дочери.... Моя дорогая Кэти, теперь она тоже заболела корью... [1 ноября] День Господень. В этот день я крестил своих новорожденных близнецов... ЕЛЕАЗАР и МАРТА... [4 ноября] В моей бедной семье, у моей жены появилась корь, ...моя дочь Нэнси тоже больна..., моя дочь Лиззи тоже ...моя дочь Джеруша..., моя служанка-горничная.... Помогите, Господи, и взгляните милостиво на мою бедную, печальную, грешную семью... [5 ноября] Мой маленький сын Сэмюэль болен корью...

[8 Ноября] Я часто, часто выражал своим Другам свой Страх по поводу [кори]. И теперь на меня надвигается то, чего я так боялся!... в этот день ... смерти [моей жены]... О! Печальная Чаша, которую назначил мне мой Отец!.. Бог сделал ее готовой умереть. Бог погасил в ней Страх Смерти... Бог позволил ей вверить себя в Руки велико-

го и доброго Спасителя; да, и бросить туда своих Сирот тоже... Я молился с ней много раз и ничего не оставил незаконченным...[9 Ноября] В будний день..., между тремя и четырьмя часами дня, мой дорогой, дорогой, дорогой Друг скончался.... [Я] воззвал к Небесам...[10 ноября] ...Я подвергаюсь тяжким испытаниям из-за угрожающей болезни моей скромной, благочестивой, милой дочери Катарин ...и .. моей дорогой прелестной Джеруши. [11 ноября] В этот день я похоронил земную часть моей дорогой супруги... [12 ноября] ...Эпидемическая болезнь, начавшаяся в этом городе, похожа на то, чтобы пройти через всю страну... [14 ноября] этим утром... смерть моей служанки, у которой корь перешла в злокачественную лихорадку... [15 ноября] ...моя маленькая Джеруша. Милое маленькое Создание лежит при обстоятельствах смерти. Хотя я молюсь и взываю к Господу... Господи, она твоя! Да будет воля Твоя!.. [18 ноября] ...Около полуночи маленький Елеазар умер. [20 ноября] ...Маленькая Марта умерла, около десяти часов утра... [21 ноября] ...Между 9 и 10 часами ночи моя прекрасная Джеруша скончалась. Ей было 2 года и около 7 месяцев. Незадолго до смерти она попросила меня помолиться вместе с ней, что я и сделал... и я предал ее Господу. [Как раз перед смертью] она сказала, Что пойдет к Иисусу Христу... Господи, я угнетен; возьми на себя ответственность за меня! [23 ноября] ...Моя бедная Семья теперь осталась без ... детей младше семи лет... [25 ноября] ...Я могу сделать несколько вещей для служения городу в его невзгодах... [включая] благотворительные выплаты среди бедных... Я раздобуду и раздам столько, сколько смогу... [23 декабря] ...Я передал в Типографию Письмо о правильном лечении больных корью которая в настоящее время распространяется и свирепствует в Стране...»

Хроника Мэзера о кори в его собственной семье документирует шокирующий показатель смертности (5 из 11 инфицированных членов семьи, или 45%).

Пневмония. До настоящего времени инфекции нижних дыхательных путей остаются одной из ведущих причин смерти и первой причиной смерти детей до 5 лет. В произведении «Коллекционер» Джона Фаулза есть описание крупозной пневмонии. «Пленница последние дни переносила что-то вроде гриппа, ее лихорадило, температура была более сорока, болела грудь ... дыхание ... странное, будто по терке скребут, очень частое ... с прерывистыми всхлипами, будто все время задыхается ... у нее вышло много мокроты красно-коричневого цвета. Спать она не могла, впадала в буйное состояние ... она хватала ртом воздух и его все равно не хватало. В следующую ночь она была в полубессознательном состоянии и ... отошла вместе с солнцем».

А вот инфекция, которая может предупреждаться с помощью вакцинации, профилактика ее рекомендуется путешественникам, а также по эпидемическим показаниям — **гепатит А**. Количество случаев гепатита А существенно снизилось в последние годы, а еще в конце XX века целые отделения в инфекционных больницах были заполнены больными. «Когда мне было пятнадцать лет, я перенес желтуху. Я чувствовал тогда такую слабость, какой не чувствовал еще никогда в жизни. Каждый шаг стоил мне усилий. Есть мне тоже не хотелось. По утрам я просыпался с пересохшим ртом и с таким чувством, будто мои органы тяжелым и неуместным грузом лежат в моем туловище», — вот описание гепатита А в романе «Чтец» Бернхарда Шлинка.

Менингококковая инфекция. «Первородный грех», книга вторая, Габриэля Мариуса — не самый лучший детектив, но в нем есть несколько интересных для медика описаний. Следует учесть, что дело происходит в период сразу после Гражданской войны в Испании, еще нет антибиотиков.

«Мальчик заболел ... Его знобило, он жаловался на головную боль. Мариса уложила сынишку в постель. Приехавший доктор сказал, чтобы она не волновалась. Но болезнь прогрессировала с угрожающей быстротой. Альфонсо начал плакать от боли, несколько раз его вырвало, он совершенно не выносил света и шума. А потом потерял сознание. Вне себя от ужаса, Мариса отвезла его в больницу, где и услышала впервые этот страшный диагноз — “воспаление мозга”.

Врачи сделали ему спинномозговую пункцию, но это не помогло.

— Он по-прежнему без сознания. <...> Он ничего не видит, ничего не слышит. Он умрет!

<...>

Ребенок находился в изоляторе на третьем этаже больницы. Лечащий врач мальчика, ни слова не говоря, провел их в палату.

Альфонсо неподвижно лежал на боку. Припухшие глаза были закрыты.

Джерард понял, что его сын умирает. Потрясенный, он схватился за железную спинку кровати, чтобы не упасть, и спросил:

— Это менингит?

— Это менингококковая инфекция, — проговорил доктор. — Очень тяжелая форма заболевания. Анализ взятой нами спинномозговой жидкости подтвердил этот диагноз.

— Он будет жить?

Доктор накрыл ребенка одеялом и жестом пригласил их пройти вместе с ним в другое помещение.

<...>

— Это чрезвычайно опасная болезнь, — без предисловий заявил он. — Шансов выжить у мальчика крайне мало.

<...>

— Тогда спасите же его! Ради Бога, спасите его!

— Надежда всегда есть. Но в данном случае — и мой коллега может подтвердить вам это — наша надежда сведена до минимума этиологией заболевания.

<...>

— У вашего сына воспаление оболочек головного и спинного мозга, — заговорил другой доктор. — Что ведет к значительному увеличению вырабатываемой мозговой жидкости, в результате чего резко повышается давление. А это практически всегда заканчивается летальным исходом. Но, даже если врачам удастся спасти жизнь больного, он все равно уже не может остаться полностью нормальным человеком.

— В чем это выражается?

— В психическом расстройстве. Иногда в сочетании с потерей зрения.

<...>

— Водянка головного мозга... ее можно хоть как-то облегчить?

— Да. А вот чего мы не можем сделать, так это должным образом справиться с инфекцией. У нас просто нет необходимых лекарств. — Он покашлял. — Считаю необходимым вам сообщить, что, по нашему мнению, мозг вашего мальчика уже претерпел значительные повреждения. ... Видите ли, это заболевание протекает крайне быстро.

<...>

— И вероятность ошибки вы исключаете?

— Другие специалисты тоже подтвердили этот диагноз. Вчера мальчика осматривал доктор Касарес, психиатр из Кордовы. Он проводил тесты на наличие рефлексов. Они полностью отсутствуют. Увы, все свидетельствует о том, что мозг вашего сына значительно поврежден.

<...>

— И он уже никогда не поправится?

— К сожалению, это так».

Конечно, сегодня есть антибиотики, современные патогенетические средства, но до сих пор менингококковая инфекция приводит к высокой смертности и инвалидизации. Вакцины против этой инфекции пока экономически затратны для многих государств, они дорогостоящи, а для предупреждения одного случая необходимо привить большое число детей. Но задача медика рассказать родителям и об инфекции, и о существовании средств предупреждения, а задача производителей — стремиться к снижению стоимости вакцин, чтобы они были равно доступны всем детям. В 2020 году ВОЗ предложила Стратегию и Глобальную дорожную карту по ликвидации менингита к 2030 году. Основным механизмом реализации признана вакцинация всех детей от гемофильной инфекции типа b,

пневмококковой и менингококковой инфекции, поэтому есть надежда на то, что и менингококковая инфекция станет полностью вакциноуправляемой.

Интересно, что в том же романе «Первородный грех» есть описание желтушной формы гепатита В у девушки-наркоманки.

Понимание риска инфекций определяло приверженность вакцинации в прежние годы. Ведь те инфекции, которые предупреждаются с помощью вакцин, — это вирусные инфекции, специфической терапии которых до настоящего времени нет (корь, краснуха, гепатит В, полиомиелит и т.д.), или те, для лечения которых применяют чужеродные сыворотки, что чревато осложнениями от самого лечения. Об этом подчас забывают, но вот пример пропаганды вакцинации в романе «Поющие в терновнике», написанном человеком с медицинским образованием, нейропсихологом Коллин Маккалоу.

«В Дрохеде, вдали от городской скученности, дети почти никогда не болели, не знали никаких гриппов и простуд. Мэгги панически боялась детского паралича, дифтерии, всякой инфекции — вдруг что-нибудь такое громом среди ясного неба поразит ее детей — и поэтому им делали все возможные прививки».

В современном мире, обсуждая внедрение новых вакцин в календарь прививок, принято считать фармакоэкономический эффект, а он не всегда подтверждает наличие экономической выгоды вакцинации, и это зачастую является определяющим в решении вопроса. Но ведь инфекция — это не только деньги, это дети, которые являются будущим стран.

А вот какой экономический расчет, свидетельствующий о ценности детей, практически обязательности инфекций и затратах на их лечение, приведен в книге Джеймса Барри «Питэр Пэн и Вэнди».

«Когда Вэнди появилась на свет, родители долго совещались, как им быть — то ли оставить ее, то ли кому-нибудь отдать, потому что ведь прокормить ребенка не такая уж дешевая вещь».

Мистер Дарлинг сидел на краешке постели и считал, а миссис Дарлинг смотрела на него умоляюще.

— Не перебивай, — просил он. <...> Короче говоря, как ты думаешь: мы можем прожить на девятьсот девяносто семь фунтов в год?

— Сможем, сможем, — заверила его миссис Дарлинг. Уж очень ей хотелось оставить себе девочку.

— Не забывай про свинку, — предупредил он ее. — На свинку — фунт, на корь — полтора, да и коклюш обойдется не меньше чем в восемь шиллингов.

Те же переживания возникли, когда появились Джон и Майкл. Но их тоже оставили в доме».

В сегодняшнем мире каждый ребенок может быть защищен от указанных инфекций. Вакцинация против кори, паротита и коклюша оказалась

экономически эффективной, и все же эти инфекции не исчезли, а порой вновь приобретают характер больших вспышек, как это произошло в 2017–2019-х годах с корью. Ответ на вопрос, почему такое происходит, можно прочитать у Жоржи Амаду в книге «Тереза Батиста, уставшая воевать»: «Это вспышка оспы, дай-то Бог, чтобы не эпидемия. <...> Прежде всего, нужна вакцинация всего населения. Всего населения, сколько же это человек? Три, четыре, пять тысяч, считая городок и плантации? Сколько на пункте вакцины? Где она хранится? <...> Оппозиция утверждала, что эпидемия была сознательно спровоцирована с целью сорвать намеченные на это время торжества. Да, пожалуй, кроме этой версии, никакой другой не было, если не считать самого главного — возникновение эпидемий объясняется отсутствием необходимых превентивных мер, отсутствием внимания к проблемам эндемий и эпидемий».

Заключая этот небольшой обзор, хочется сделать вместо выводов предложение: возможно, стоит один день обучения в вузе в курсе инфекционных болезней посвятить семинару, где студенты представят художественные произведения, в которых есть описание инфекций. Хочется надеяться, что это не даст забыть тяжесть и риски инфекций и позволит сформировать заинтересованность в их вакцинопрофилактике.

Указатель литературы (для книг, которые можно прочитать онлайн, что сегодня преобладает, особенно у молодых людей, указан адрес для чтения в Интернете).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветхий Завет. Исх. 9:7-8. <http://www.patriarchia.ru/bible/ex/9/> Bible old testament, Exodus 9:7-8 <http://www.patriarchia.ru/bible/ex/9/>
2. Брокгауз Ф.А., Ефрон И.А. Энциклопедический словарь. [Электронное издание] <https://biblioclub.ru/index.php?page=dict&termin=1438792>.
3. Гарсия Маркес. Генерал в своем лабиринте. АСТ: 2014.
4. Ремарк Э.М. Три товарища. АСТ; 2018.
5. Чехов А.П. Попрыгунья. <https://ilibrary.ru/text/706/p.8/index.html>.
6. Каверин В. А. Открытая книга. М.: Советская Россия; 1965.
7. Вепесаев В.В. Записки врача. <https://booksonline.com.ua/view.php?book=90342&page=16>.
8. Алан Маршалл. Я умею прыгать через лужи. АСТ; 2021. http://www.marlibrary.com.ua/downloads/docs/infservice/elib/A_Marshall.pdf.
9. Хейли Артур. Перегузка. АСТ; 2011.
10. Агата Кристи. Зеркало треснуло. <https://libking.ru/books/det-/det-classic/67689-agata-kristi-zerkalo-tresnulo.html>.

11. Rubella vaccines: WHO position paper Weekly epidemiological record. 2011; 86(29): 301–16 <http://www.who.int/wer>.
12. Маргарет Митчелл. Унесенные ветром. Эксмо: 2020; 1. <https://www.roalddahl.com/roald-dahl/timeline%20/1960s/november-1962>.
13. Morens D.M. The Past Is Never Dead — Measles Epidemic, Boston, Massachusetts. 1713. Emerging Infectious Diseases. 2015; 21(7): 1257–60. www.cdc.gov/eid. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2107.150397>.
14. Бернхард Шлинк. Иностранка. Чтец. 2019. <https://www.litres.ru/margaret-mitchell/unesennye-vetrom-tom-1/chitat-onlayn>.
15. Габриэль Мариус. Первородный грех. Книга вторая. Новости; 1995. <https://knijky.ru/books/pervorodnyy-greh-kniga-2>.
16. Коллин Маккалоу. Поющие в терновнике. АСТ; 2018.
17. Джеймс Барри. Питэр Пэн и Венди. Азбука; 2017. https://librebook.me/piter_pen_i_vendi.
18. Жоржи Амаду. Тереза Батиста, уставшая воевать. Эксмо; 2021.
7. Veresayev V.V. Zapiski vracha. [Doctor's notes]. <https://booksonline.com.ua/view.php?book=90342&page=16>. (in Russian)
8. Alan Marshall. Ya umeyu prygat' cherez luzhi. [I can jump over puddles]. AST Publ.; 2021. http://www.marlibrary.com.ua/downloads/docs/infservice/elib/A_Marshall.pdf. (in Russian)
9. Kheyli Artur. Peregruzka. [Overload]. AST Publ.; 2011. (in Russian)
10. Agata Kristi. Zerkalo tresnulo. [The mirror cracked]. <https://libking.ru/books/det-/det-classic/67689-agata-kristi-zerkalo-tresnulo.html>. (in Russian)
11. Rubella vaccines: WHO position paper Weekly epidemiological record. 2011; 86(29): 301–16 <http://www.who.int/wer>.
12. Margaret Mitchell. Unesenyye vetrom. [Gone With the Wind]. Eksmo Publ.; 2020; 1. <https://www.roald-dahl.com/roald-dahl/timeline%20/1960s/november-1962>. (in Russian)
13. Morens D.M. The Past Is Never Dead — Measles Epidemic, Boston, Massachusetts. 1713. Emerging Infectious Diseases. 2015; 21(7): 1257–60 www.cdc.gov/eid. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2107.150397>
14. Bernkhard Shlink. Inostranka. Chtets. [Foreigner. Reader]. 2019. <https://www.litres.ru/margaret-mitchell/unesennye-vetrom-tom-1/chitat-onlayn>. (in Russian)
15. Gabriel' Marius. Pervorodnyy grekh. [Original sin]. Kniga vtoraya. Novosti Publ.; 1995. <https://knijky.ru/books/pervorodnyy-greh-kniga-2>. (in Russian)
16. Kollin Makkalou. Poyushchiye v ternovnike. [Singing in the thorns]. AST Publ.; 2018. (in Russian)
17. Dzheyms Barri. Piter Pen i Vendi. [Peter Pan and Wendy]. Azbuka Publ.; 2017. https://librebook.me/piter_pen_i_vendi. (in Russian)
18. Zhorzhi Amadu. Tereza Batista, ustavshaya voyevat'. [Teresa Batista, tired of fighting]. Eksmo Publ.; 2021. (in Russian)

REFERENCES

1. Vetkhiy Zavet. [Old Testament]. Iskh. 9:7-8. <http://www.patriarchia.ru/bible/ex/9/> Bible old testament, Exodus 9:7-8 <http://www.patriarchia.ru/bible/ex/9/> (in Russian)
2. Brokgauz F.A., Yefron I.A. Entsiklopedicheskiy slovar'. Encyclopedic dictionary. [Elektronnoye izdaniye] <https://biblioclub.ru/index.php?page=dict&term=1438792>. (in Russian)
3. Garsia Markes. General v svoym labirinte. [General in his labyrinth]. AST Publ.; 2014. (in Russian)
4. Remark E.M. Tri tovarishcha. [Three comrades]. AST Publ.; 2018. (in Russian)
5. Chekhov A.P. Poprygun'ya. [Jumper]. <https://ilibrary.ru/text/706/p.8/index.html>. (in Russian)
6. Kaverin V. A. Otkrytaya kniga. [Open book]. Moskva: Sovetskaya Rossiya Publ.; 1965. (in Russian)

УДК 616.98+579.61+616-022.7+613.2+616-08-039.71+796.015.132+612.017.1+616.34

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ МЛАДЕНЦЕВ. ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ

© Ольга Александровна Маталыгина

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

Контактная информация:

Ольга Александровна Маталыгина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Состояние микробного гомеостаза — важнейшее условие здоровья человека. Его формирование подвержено многим негативным влияниям внешней среды, а нарушение сопряжено с запуском патологических процессов, растянутых во времени и приводящих к формированию хронических заболеваний. Лечение кишечного дисбиоза — процесс трудоемкий и не всегда эффективный, в связи с чем приоритетность приобретают меры его профилактики, среди которых самыми физиологичными во всех возрастах являются адекватное питание и умеренная постоянно действующая физическая нагрузка.

Ключевые слова: микробиота; дисбиоз; питание; физическая нагрузка.

THE GUT MICROBIOME OF BABIES. PREVENTION OF VIOLATIONS

© Olga A. Matalygina

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

Contact information:

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

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: The state of microbial homeostasis is the most important condition for human health. Its formation is subject to many negative influences of the external environment, and the violation is associated with the launch of pathological processes stretched in time and leading to the formation of chronic diseases. Treatment of intestinal dysbiosis is a time-consuming process and not always effective, in connection with which priority is given to measures for its prevention, among which the most physiological at all ages are adequate nutrition and moderate constant physical activity.

Key words: microbiota; dysbiosis; nutrition; physical activity.

Одной из трагических ошибок социальной эволюции человека является его настойчивая попытка оторваться от своего природного окружения, противопоставить себя природе. События последних лет убедительно доказали, что в этой борьбе мы проигрываем. При этом наиболее сильными нашими оппонентами оказались микроорганизмы. В краткосрочной перспективе — победа, одержанная с помощью изобретения новых и мощных форм оружия, например, антибиотиков, в долгосрочной — полное поражение с неуклонным нарастанием иммуновоспалительных заболеваний и снижением противоинфекционной защиты. Разработки новых противомикробных препаратов в последние десятилетия оказались бесперспективными в силу того, что за этот же период бактерии выработали разнообразные и очень эффективные способы защиты от них. Они способны индуцировать специфические комплексы адаптив-

ных реакций, осуществляемые на уровнях репликации, транскрипции, трансляции и ферментативной активности, и имеют неограниченные возможности для сохранения популяционного потенциала при последующем отборе резистентных форм [1].

Под действием экологического прессинга в микромире происходят поистине драматические для человека изменения. Это и перегруппировка микробиологического ландшафта со значительным увеличением представительства вирусной инфекции, и негативные изменения морфологии симбионтных бактерий, в результате чего резко уменьшаются их саногенетические возможности.

Осознание этой ситуации пришло, и «работа над ошибками» началась. Важным «фронтом работ» стала микробиота кишечника.

Микробиота — это постоянно действующий фактор, работающий как на здоровье, так и против

него, при этом сосуществующие с нами кишечные микроорганизмы — не просто «безбилетные пассажиры» нашего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), они составляют самый сложный «суперорган», не уступающий любому другому жизненно важному органу, и фактически управляют многими ключевыми процессами жизнедеятельности [2]. Представляя собой огромное сообщество клеток, микробиота является своего рода «генетическим банком». В рамках проекта MetaHIT, посвященного изучению кишечного метабенома, при использовании передовых технологий секвенирования ДНК определено, что суммарное количество генов кишечного микробиома в 150 раз превышает количество генов человека, способных кодировать более 3200 уникальных химических реакций [3, 4]. Функция обмена генетическим материалом с клетками человека дает возможность микроорганизмам приобретать рецепторы, присущие клеткам человека, что делает их «своими» для иммунной системы, и влиять на экспрессию генов макроорганизма.

Микробиота кишечника взрослого человека состоит в основном из *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [5]. В условиях микробного гомеостаза они приносят организму большую пользу. Диапазон возможностей полезной микрофлоры очень широк, хорошо изучен и подробно описан как в зарубежной, так и отечественной литературе [6–8].

Ключевыми возможностями являются следующие:

1. Колонизационная резистентность обеспечивает защиту от патогенной микрофлоры, предотвращая образование биопленок условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Для реализации этой функции используется конкуренция за питательные вещества и рецепторы адгезии, выработка органических кислот, перекиси водорода, бактериоцинов (экзотоксинов, обладающих антимикробной активностью, направленной против клеток-конкурентов) и некоторые другие механизмы.

2. Пищеварительная функция. Анаэробное пищеварение обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, не утилизированных в тонкой кишке. Микроорганизмы, для которых белок является основным питательным субстратом (*Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Megasphaera elsdenii* и *Selenomonas ruminantium*), активно участвуют в протеолизе, влияют на доступность и профиль аминокислот [9]. В частности, увеличение количества определенных видов *Prevotella* положительно сказывается на метаболизме таких аминокислот, как лизин, аланин, аспартат и глутамат, d-глутамин и d-глутамат. Некоторые виды бактерий, такие как

Streptococcus bovis, *Selenomonas ruminantium* и *Prevotella bryantii*, участвуют в биосинтезе аминокислот *de novo* [10].

Часть пищевых веществ может метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Микробиота также снабжает хозяина метаболитами предшественниками и биологически активными молекулами, которые не присутствуют в основном в рационе.

3. Синтетическая функция. Важная роль микробиоты заключается в синтезе девяти витаминов (группы В и К), которые организм должен получать из двух источников — из пищи или из пула продуктов жизнедеятельности микрофлоры [11]. Особенно активны в этом процессе *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus reuteri*. Важной частью этой функции является возможность синтезировать гормоны и биологически активные вещества, влияющие на физиологию внутренних органов и нервной системы.

4. Детоксикационная. Нормальная микрофлора способна кодировать широкий спектр ферментов, необходимых для биотрансформации ксенобиотиков, нитратов, лекарственных препаратов, предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов [12]. Облигатная микробиота обладает возможностью уменьшать синтез гистамина и тормозить декарбоксилирование гистидина.

5. Энергетическая функция. КЦЖК, производимые кишечной микрофлорой, могут покрывать до 10% от общей дневной потребности в энергии и до 90% энергии, необходимой колоноцитам и энтероцитам [13].

6. Важнейшей функцией микробиоты является влияние на метаболитический гомеостаз и работу таких метаболитически активных органов, как жировая ткань, мышцы и печень. Эта функция осуществляется в перекрестном диалоге с иммунной системой и играет ключевую роль в поддержании «метаболитического здоровья» и адаптации к постоянно меняющимся условиям окружающей среды и питания на протяжении всей жизни человека [14]. Здоровая микробиота кишечника может модулировать метаболизм хозяина также эпигенетической регуляцией [15].

7. В современных реалиях наиболее востребованной функцией кишечной микробиоты является иммуномодулирующая. Иммунная система человека и микробиота связаны неразрывно. Именно микроорганизмы (цианобактерии) с помощью своих поверхностных структур (липополисахаридов), заселив 2 миллиарда лет тому назад мировой океан в виде сине-зеленых водорослей, положили эволюционное

начало врожденному иммунитету в виде формирования его ключевого рецептора (TLR4-рецептора). В 1998 году Брюс А. Бойтлер открыл, что TLR4-рецептор обладает эволюционно выработанной специализацией распознавания Гр(–) бактерий.

Взаимодействие иммунитета и микроорганизмов происходит в течение всей жизни человека, но особое значение оно имеет в первом полугодии жизни ребенка, когда происходит перегруппировка субпопуляций лимфоцитов. В результате влияния элементов клеточной стенки бактерий нормального микробиома кишечника на процессы их дифференцировки субпопуляция Th1-лимфоцитов (противоинфекционный иммунный ответ) начинает превалировать над Th2-лимфоцитами (поддерживают аллергические реакции), что снижает вероятность развития атопических состояний и способствует адекватному противостоянию инфекционным агентам. Состояние дисбиоза способствует значимому смещению в сторону Th1 и создает условия для формирования воспаления, которое может быть вовлечено в широкий круг острых и хронических заболеваний [16]. Одновременно происходит увеличение численности регуляторных Th3-лимфоцитов, контролирующих развитие оральной пищевой и микробиологической толерантности. Толерантность к нормальной микробиоте кишечника является важнейшим элементом гомеостаза кишечника, требующим обширной сети регуляторных иммунных клеток и толерогенных дендритных клеток. Важнейшей стратегией, применяемой иммунной системой для поддержания этого гомеостаза, является зондирование комменсальной микробиоты через сигнальный путь TLR-MyD88 [17]. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарная активность), так и системного иммунитета, и поддерживает тонус иммунной системы за счет постоянной антигенной «тренировки». При наличии достаточного количества симбионтных бактерий на слизистых оболочках создается многослойный защитный барьер, который сдерживает экспансию вирусов [18]. Это сдерживание происходит за счет разных механизмов: с помощью вырабатываемых симбионтами нуклеолитических ферментов (ДНКазы и РНКазы), способных растворять вирусную нуклеиновую кислоту независимо от вида вируса, поддержки местного иммунитета путем выработки витаминов, КЦЖК, детоксикации, защиты энтероцитов от прямого взаимодействия с белками патогенных вирусов [19].

Общий состав и разнообразие микробиоты играют важную роль в модуляции иммунного ответа при вакцинации. Анализ причинно-следственных связей между микробиологическим составом и реактивностью показал, что определенные бак-

териальные виды или их специфические компоненты являются мощными модуляторами тех звеньев гуморального или клеточного иммунитета, которые отвечают за иммуногенность вакцин [20]. Микробиота способна также выступать в качестве природного адъюванта вакцины [21]. Убедительно доказано, что дополнительный прием пробиотиков (особенно в сочетании с пребиотиками) и метабиотиков при вакцинации против гриппа увеличивает иммуногенность прививки и удлиняет серопротекторный эффект. В частности, прием пробиотиков увеличивает популяцию бифидобактерий, усиливает врожденный иммунный ответ за счет повышения активности естественных клеток-киллеров и увеличивает титры антител в сыворотке против антигена гриппа [22].

Современные аналитические технологии на основании генетических показателей позволяют охарактеризовать состав микрофлоры на любом возрастном этапе развития. В ходе исследования таксономического распределения метагеномных сиквентов от рождения по 454-й день жизни было выявлено, что такие микроорганизмы, как актинобактерии, основными представителями которых являются бифидобактерии, появляются в микрофлоре ребенка в значительном количестве только на 92-й день жизни. Энтеробактерии начинают преобладать в микрофлоре кишечника только через полтора года. При этом на индивидуальную структуру микробиома и состав кишечной микробиоты у ребенка существенно влияют характер питания, заболевания и применение антибиотиков. Согласно российским исследованиям, формирование доминантных видов микроорганизмов при колонизации кишечника ребенка происходит в течение первого года жизни. У детей раннего возраста в микробиоте толстой кишки доминируют бифидобактерии, составляя до 95% общей популяции микроорганизмов. Исследования с использованием современных методов (секвенирование генов *16S* рНК, метод «молекулярного штрихкода», полимеразной цепной реакции, MALDI-TOF масс-спектрометрии) показали постепенную смену микробного пейзажа в ходе взросления человека. В частности, установлено значимое уменьшение частоты встречаемости видов *B. bifidum* и *B. breve* с возрастом и увеличение встречаемости вида *B. adolescentis* [23].

Нарушение нормальных микробных взаимоотношений вызывает далеко идущие последствия. Повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, закономерно сопутствующая дисбиотическим изменениям, способствует попаданию в кровотока патоген-ассоциированных и микроб-ассоциированных молекулярных паттернов, прежде всего, эндотоксинов Гр(–) кишечной микрофлоры. Их особенным патологическим эффектом

является формирование низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе хронических неинфекционных заболеваний: бронхолегочных, аллергических, эндокринных, психических и других [24, 25]. С абсолютной закономерностью отмечается ассоциация дисбиоза с аллергией и ожирением [26]. В текущем моменте представляются важными наблюдения по изменению микробиома кишечника при COVID-19. Некоторые особенности дисбиоза при COVID-19 настолько характерны, что позволяют прогнозировать тяжесть заболевания. Например, рост популяций *Coprobacillus*, *Clostridium*, *Collinsella aerofaciens/tanakaei*, *S. Infantis*, *M. morganii* при снижении *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides dorei* положительно коррелирует с титром вируса SARS-CoV-2 [27]. Высокоинформативным предиктором активности вируса SARS-CoV-2 у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, является рост *Rothia* [28]. Напротив, высокое содержание бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и *Alistipes onderdonkii* коррелирует с благоприятным прогнозом COVID-19. Хорошим прогностическим признаком является высокое содержание некоторых видов бактероидов (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides ovatus* и др.), способных подавлять экспрессию ACE2 (рецепторную точку доступа для вируса) и препятствующих проникновению вирусов в организм через кишечник [29].

Микробиота кишечника чутко реагирует на внешние и внутренние воздействия, при этом риск неблагоприятного воздействия на кишечный микробиом с последующим развитием дисбиоза в современных условиях постоянно возрастает. Кишечный дисбиоз — самая реальная причина ослабления противоинфекционной защиты и формирования аллергического заболевания. Здоровье человека в большой степени зависит от состояния микробиоты кишечника, поэтому даже в здоровом организме баланс микроорганизмов надо поддерживать всю жизнь и своевременно восстанавливать в случаях нарушений.

Разработано множество способов восстановления микрофлоры кишечника. Используется широкий набор микрoэкологических средств (пробиотики, симбиотики, комбиотики, пребиотики, синбиотики, виобиотики, включая фагобиотики, а также генно-инженерные пробиотики и метабиотики), практикуется трансплантация микробиоты толстого кишечника [30]. В то же время для детей наиболее актуальной остается профилактика дисбиоза.

В связи с тем, что пополнение микробиологической ниши ЖКТ происходит естественным путем в процессе питания, пищевая коррекция признается наиболее физиологичным способом коррекции. С первых дней жизни именно пища становится главным конфигурантом кишечной микрофлоры.

Наиболее изучено влияние белкового и жирового компонентов рационов. Чрезмерное потребление белка стимулирует увеличение количества бактерий, для которых он является основным питательным субстратом (*Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Peptostreptococcus*, *Acidaminococcus*, *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus* и других видов семейства *Proteobacteria*) [31]. Усиленная ферментация непереваренных белковых остатков в толстой кишке сопровождается продукцией побочных продуктов, таких как аммиак, биогенные амины, соединения индола и фенолы. Эти соединения могут формировать и усиливать кишечный воспалительный ответ [32]. Размножающиеся белок-зависимые микроорганизмы подавляют бактерии, ферментирующие углеводы (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Roseburia* и *Faecalibacterium*), что неизбежно приводит к ограничению выработки КЦЖК, и как следствие — к усилению синтеза провоспалительных цитокинов [33, 34].

На богатство и разнообразие кишечной микробиоты негативно влияют диеты с высоким содержанием общего жира и насыщенных жиров [35, 36]. При переходе на высокожировой рацион выраженные качественные и количественные изменения в составе микрофлоры кишечника могут происходить в самые сжатые сроки — буквально за один день [37]. В экспериментах на мышах показано, что у животных, которых переводили на «западный» рацион, происходило увеличение числа *Firmicutes*, а именно *Clostridium innocuum*, *Eubacterium dolichum* и *Catenibacterium mitsuokai*, и уменьшение доли *Bacteroidetes* по сравнению с мышами, получавшими пищу с низким содержанием жиров и богатую полисахаридами. Параллельный геномный анализ кишечного микробиома выявил, что при переключении на «западный» рацион происходят краткосрочные изменения в геноме в виде обогащения генами, кодирующими АТФ-зависимый транспортер, относящийся к фосфотрансферазной системе. Микробиом, связанный с низкожировой диетой, обогащался генами, кодирующими расщепление N-гликанов, метаболизм сфинголипидов и деградацию гликозаминогликанов благодаря увеличению численности *Bacteroidetes*. В целом избыточное содержание в пище животных жиров и белка способствует увеличению числа бактероидов, а еда с большим количеством пищевых волокон — пролиферации бутират-продуцирующих фирмикутов [38].

Влиянию на микробиоту пищевых волокон (ПВ) посвящено огромное количество исследований. Концепция ПВ имеет длинную историю и восходит еще к временам Гиппократов, который в 430 году до н.э. описал слабительный эффект пшеничных отрубей. Однако сам термин «пищевые (диетические) волокна»

был впервые введен в научный обиход Е.Н. Hipsley в 1953 году, когда под ним стали понимать «остатки растительных клеток, способные противостоять гидролизу, осуществляемому пищеварительными ферментами человека». В 2000 году Американская ассоциация химиков-зерновиков дала более широкое определение: «Пищевое волокно — это съедобные части растений или аналогичные углеводы, устойчивые к перевариванию и адсорбции в тонком кишечнике человека, полностью или частично ферментируемые в толстом кишечнике» [39]. До 1980 года клетчатка и другие неферментируемые пищеварительными органами человека углеводы рассматривались в качестве балласта в рационе питания, в связи с чем искали способы избавиться от них различными технологическими процессами переработки растительного сырья. Поворотным моментом явился выход в Великобритании (1982) руководства по высоковолокнистой диете, в котором обсуждалась польза употребления непросеянной муки зерновых при достаточном содержании в рационе овощей и фруктов. В нашей стране роль ПВ в питании и сохранении гомеостаза стала рассматриваться с позиции новой и интересной проблемы нутрициологии с 1970–1980-х годов. В эти годы академик А.М. Уголев разработал теорию адекватного питания. В 1986 году он изложил представление о пяти потоках из кишечника во внутреннюю среду организма. «Пищевые волокна, — констатировал А.М. Уголев, — необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и макроорганизма в целом» [40].

Около 25 лет назад из обширной группы веществ, объединяемых термином «пищевые волокна», выделили особый класс, обозначенный как пребиотики [41]. Пребиотики представляют собой углеводы, состоящие из двух или более молекул, соединенных между собой бета-гликозидными связями. Отсутствие в ферментной системе человека бета-гликозидаз — ферментов, расщепляющих такие связи, делает пребиотики неперевариваемыми углеводами. Они гидролизуются бактериальными ферментами исключительно сахаролитической (нормальной) микрофлорой толстой кишки, поскольку являются их основным пищевым субстратом. КЦЖК (бутират, пропионат, ацетат и молочная кислота) — конечные продукты бактериальной ферментации сложных углеводов. Свойство пребиотиков избирательно стимулировать рост полезной кишечной микрофлоры, прежде всего, бифидобактерий и лактобацилл, и активировать ее метаболизм с успехом используется как для профилактики, так и для лечения дисбиоза [42, 43].

Критериями, позволяющими отнести то или иное вещество к пребиотикам, являются:

- устойчивость к действию пищеварительных ферментов;
- доступность для ферментации бактериями толстой кишки;
- способность преимущественно стимулировать рост определенных штаммов бактерий в толстой кишке.

В то же время в 2017 году экспертами Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) понятие «пребиотик» было расширено. Под ним стали понимать «субстрат, который селективно используется микроорганизмами хозяина, что обеспечивает пользу для его здоровья» и который может быть неуглеводного происхождения [44]. Таким образом, на роль пребиотиков стали претендовать разнообразные спирты, олиго- и полисахариды, ферменты, пептиды, растительные и микробные экстракты и другие соединения. Однако считается, что из пребиотиков, поступающих через ЖКТ, только лактулоза, фруктоолигосахариды (ФОС), в том числе инулин, и галактоолигосахариды (ГОС) обладают доказанным пребиотическим эффектом. Пищевые волокна традиционно выделяются в отдельную подгруппу [45].

Пребиотики — важный компонент функциональных продуктов питания. В сочетании с оптимально подобранным нутриентным составом они способствуют развитию здоровой и снижению уровня условно-патогенной микробиоты.

Ребенок, находящийся на грудном вскармливании, получает пребиотики из олигосахаридов материнского молока (ОГМ). Они образуются исключительно в молочных железах кормящей женщины. Их синтез осуществляется с помощью ферментов (гликозил- и фукозилтрансфераз), присутствие которых в клетках молочной железы предопределено генетически и зависит от группы крови матери. Объясняется это тем, что названные ферменты кодируются генами, ответственными за синтез групповых антигенов крови. В ОГМ входят 5 моносахаридов: глюкоза, галактоза, N-ацетилглюкозамин, фукоза и сиаловая кислота (преимущественно в форме N-ацетилнейраминовой кислоты). Терминальный участок олигосахаридов грудного молока всегда представлен лактозой. Количество разных ОГМ потенциально может исчисляться тысячами, к настоящему времени описана структура более 200 из них. Нельзя исключить, что олигосахариды в молочных железах кормящей матери выполняют те же функции, что и в кишечнике ребенка, оказывая пребиотическое действие, антиадгезивный эффект, модулирующее влияние на эпителиальные клетки протоков, препятствуя тем самым избыточному росту патогенных микроорганизмов и защищая

женщину от развития воспалительных процессов в железе [46].

Попадая в ЖКТ младенца, ОГМ сохраняют устойчивость к воздействию кислоты желудочного сока, ферментов поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, достигая толстой кишки практически в неизменном виде. В просвете толстой кишки ОГМ подвергаются гидролизу под воздействием гликозидаз и ферментируются представителями кишечной микробиоты. Небольшая часть олигосахаридов (до 1%) всасывается в системную циркуляцию и экскретируется с мочой [47]. Специфические олигосахариды, такие как 2-фукозиллактоза (2'-fucosyllactose 2-FL), 3-сиалиллактоза (3'-sialyllactose 3-SL), 6-сиалиллактоза (6'-sialyllactose 6-SL), лакто-N-тетраоза (lacto-N-tetrose, LNT), обнаруживаются не только в кишечнике детей, но и в системной циркуляции.

Бифидогенные свойства пребиотиков легли в основу концепции пребиотического обогащения искусственных продуктов детского питания.

Продукты питания, произведенные с использованием современных технологий, содержат относительно мало пребиотических компонентов, в связи с чем возникает необходимость дополнительного введения их в рацион питания. Пребиотический эффект проявляется при ежедневном употреблении более 15–25 г ГОС, из которых треть расходуется на поддержание функции ЖКТ [48].

Галактоолигосахариды — олигомеры галактозы со степенью полимеризации от 3 до 10. Они синтезируются из лактозы с использованием дрожжевых и бактериальных β -галактозидаз. ГОС, синтезированные в лабораторных условиях, не воспроизводят весь спектр эффектов ОГМ на организм ребенка, однако они способны поддерживать хорошее функциональное состояние ЖКТ и обеспечивать становление иммунной системы [49].

Такие же свойства обнаружены и у фруктанов инулинового типа. ФОС представляют собой полимеры фруктозы с одной молекулой глюкозы в конце цепи. Длина углеводной цепи ФОС может быть различной — от 2 до 35 и более. Они могут быть синтезированы из сахарозы с использованием дрожжевых или бактериальных β -фруктозидаз или получены из инулина, выделяемого из растений семейства *Compositae*, в частности из цикория.

Большинство производителей детского питания в качестве пребиотического комплекса используют в своих продуктах смесь ГОС (90%) и ФОС (10%). В 2014 году Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов рекомендовало добавление scGOS/lcFOS в детские смеси в этой пропорции в количестве 0,8 г/100 мл [50]. Их сочетанное применение в составе продуктов детского питания может способствовать улучшению трофики кишечной

стенки и ее проницаемости, положительным изменениям в составе кишечной микрофлоры, снижению частоты запоров, нормализации процессов метаболизма в просвете кишки. Комбинация ГОС/ФОС преимущественно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл, однако помимо бифидобактерий эти пребиотики могут стимулировать рост и других микроорганизмов, в частности клостридий, стрептомицетов, колинселла и др. [51].

Пребиотики способствуют улучшению выживаемости симбионтных микроорганизмов в ЖКТ. Благодаря им естественные пробиотические микроорганизмы приобретают более высокую толерантность к условиям окружающей среды: уровню оксигенации, pH и температуре в кишечнике [52]. В то же время наилучшего поддерживающего эффекта можно добиться сочетанным обогащением продуктов пребиотиками и пробиотиками. За счет их синергизма повышается эффективность в поддержке слизистого барьера кишечника, трофике колоноцитов и энтероцитов, колонизационного потенциала, регуляции транзита по ЖКТ [53]. Достижение сбалансированной комбинации бактериоидов, фирмикотов, протеобактерий и актинобактерий обеспечивает оптимальную работу иммунитета, улучшает сопротивляемость к инфекциям, в том числе вирусным [54, 55]. В состав детских молочных формул разрешено вводить только те пробиотические бактерии, которые получили статус GRAS (признанные безопасными) Администрации по питанию и медикаментам США и Европейского агентства по безопасности питания.

Ведущими отечественными исследователями проведено обобщение экспериментальных данных по влиянию пробиотиков на различные аспекты здоровья ребенка [56, 57]. По мнению авторов, к наиболее значимым из них относятся: 1) повышение целостности эпителиального барьера; 2) модуляция сигнальных путей взаимодействия кишечной микробиоты и клеток кишечника в сторону снижения процессов воспаления; 3) индукция толерогенных дендритных клеток, снижающих уровень продукции IFN γ и повышающих продукцию регуляторного цитокина IL-10; 4) индукция активности Т-регуляторных клеток с повышением продукции регуляторных цитокинов лимфоцитами; 5) стимуляция IgA продукции.

Большинство исследователей и практикующих врачей вполне обоснованно считают, что лучшим вариантом пробиотических продуктов являются кисломолочные [58, 59]. Они хорошо переносятся детьми всех возрастов, прекрасно перевариваются и усваиваются, снижают риск развития запоров. Дополнительную функциональность кисломолочным формулам, предназначенным для питания детей раннего возраста, придает сбалансированность по

макро- и микроэлементам. К функциональным пробиотическими продуктам здорового питания относятся не только кисломолочные формулы, но и все современные адаптированные формулы, а также злаковые блюда (каши).

Если профилактика кишечного дисбиоза с помощью функциональных пищевых продуктов уверенно вошла в медицинскую практику, то такому эффективному способу, как физическая нагрузка, уделяется незаслуженно мало внимания. Между состоянием мышечной системы и кишечной микробиотой существует достоверная связь, которая вписывается в концепцию «мышечно-кишечная ось». Умеренная физическая активность оказывает разнонаправленное и благотворное влияние на организм и относится к естественным саногенетическим механизмам. При физической нагрузке непосредственно в скелетных мышцах включаются сигнальные пути, которые в краткосрочной перспективе увеличивают активность митохондрий и ферментов, приводящих к усилению синтеза белка и накоплению гликогена, а в долгосрочной — вызывают изменения в метаболизме в клетках [60]. Оптимальная двигательная активность также оказывает благотворное влияние на микробиоту кишечника. Выявлено, что микробиом спортсменов прямо коррелирует с высоким разнообразием и повышенным уровнем бактериальных генов, участвующих в белковом и углеводном обмене и продукции КЦЖК [61]. Исследования, проведенные на велосипедистах, показали, что у них имеется более высокая активность бактерий, метаболизирующих углеводы (к ним относятся симбионтные бактерии), чем у «неспортивных» людей. Углеводы — это основной непрямо энергетический субстрат для скелетных мышц, поэтому их хранение в виде гликогена играет большую роль как при аэробных, так и при анаэробных нагрузках. Способность накапливать углеводы в виде гликогена влияет на биогенез и функцию митохондрий, а также действует как специфический регулятор сигнального пути, участвующего в тренировке физической толерантности [62].

Мышечно-кишечная ось — дорога с двусторонним движением, поэтому со своей стороны микробиота оказывает выраженное влияние на состояние мышц и работоспособность.

В экспериментах на животных продемонстрировано влияние микробиоты на анаболические процессы. Показано, что добавление штаммов *Lactobacillus* в питание экспериментальных животных приводит к уменьшению маркеров мышечной атрофии, а добавление *Lactobacillus plantarum* — к увеличению мышечной массы и силы [63]. Полученные данные были подтверждены исследованиями на людях. Так, 13-недельное употребление пробиотиков, включающих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*,

пожилыми людьми повышало у них выносливость и мышечную силу. Аналогично этому, значительное улучшение силы захвата кисти и уменьшение уровня мышечного истощения наблюдалось при употреблении фруктоолигосахаридов и инулина [64].

Важную роль в мышечной активности играют бактерии рода *Veillonella atypica*, утилизирующие лактат. Лактат способен проникать из сыворотки в просвет кишечника, где он превращается в пропионат и, возвратясь в циркуляцию, становится дополнительным источником энергии [65]. Количество этих бактериальных родов повышается в кишечнике высокоэффективных спортсменов и влияет на повышение физической работоспособности и значительное улучшение спортивных показателей [66].

Здоровая микробиота может оказывать положительное влияние на функционирование мышечной системы через биологически активные метаболиты, в частности, КЦЖК. Благотворное влияние КЦЖК на скелетные мышцы осуществляется через их способность регулировать секрецию кишечных гормонов, улучшать чувствительность к инсулину, стимулировать усвоение глюкозы скелетными мышцами и повышать липолиз [67–69].

Бутират к тому же играет ключевую роль в регуляции роста и дифференцировки клеток. Он обладает противовоспалительными свойствами: стимулирует секрецию антимикробных пептидов, активирует Treg-лимфоциты, регулирует миграцию нейтрофилов, снижает активность TLR и последующую продукцию провоспалительных цитокинов, подавляет лимфоцитарную и гранулоцитарную активность [70]. Прямая связь между КЦЖК и скелетными мышцами опосредуется мышечной АМФ-киназой и отложением белков в тканях скелетных мышц. Полагают, что КЦЖК активируют АМФК, увеличивая соотношение АМФ/АТФ [71]. Основными продуцентами бутирата являются бактерии рода *Roseburia*, *Clostridia* и *Eubacteria*.

В то же время чрезмерные физические нагрузки могут не только ограничивать наращивание мышечной массы, но и приводить к ее потере и снижению работоспособности. Оказалось, что вклад в этот негативный сценарий приносят условно патогенные и патогенные кишечные микроорганизмы. Первые исследования, пролившие свет на эту связь, были проведены на профессиональных спортсменах, подверженных значительным перегрузкам. Основное участие кишечной микробиоты в этом процессе сводится к следующему. При интенсивных физических упражнениях может возникать физиологическая гипоперфузия ЖКТ [72]. Она связана с тем, что во время силовых физических упражнений норадреналин высвобождается из нервных окончаний и связывается с α -адренорецепторами симпатической нервной системы, что вызывает ва-

законстрикцию в органах ЖКТ при одновременном расширении сосудов в других органах — сердце, легких, мышцах и коже.

Кишечные ворсинки чрезвычайно чувствительны к ишемии. Это связано с тем, что артериальный приток осуществляется со стороны основания ворсинки, поэтому парциальное содержание кислорода снижается по направлению снизу вверх. В то же время метаболическая потребность выше на вершине ворсинки, что делает ее очень чувствительной к гипоксии. При развитии ишемии кишки апикальная часть ворсинок становится местом максимальной концентрации активных оксидантов. Снижение кровотока в кишечнике на пике нагрузок может достигать 80% [73]. В частности, было показано, что час езды на велосипеде при 70% нагрузке вызывает появление субэпителиальных пространств — морфологических коррелятов барьерной дисфункции. Они сопровождаются потерей слизистого барьера и апоптозом клеток Панета, что, по сути, является разрушением защитного слоя кишки [74, 75].

Повторяющиеся эпизоды ишемии сопровождаются существенными изменениями профиля микробиоты с расцветом условно-патогенных микроорганизмов. Повышается количество бактерий, приводящих к уменьшению дисульфидных связей в слизи и разрушению гелеобразующих полимерных белковых сетей, секретируемых бокаловидными клетками. Нарушение стабильности слизистого слоя способствует транслокации патогенов и бактериальных токсинов в кровоток, которые запускают процесс, приводящий к системному воспалительному ответу, а также усилению процессов катаболизма, ухудшающих мышечную функцию [76, 77]. Гематологическим маркером повышенной проницаемости кишечника является нарастание уровня зонулина и белка, связывающего жирные кислоты (FABP2) [78].

Активную роль в формировании системного воспаления играет эндотоксин (ЭТ) Гр(–) бактерий таких видов, как *Escherichia* / *Shigella*, *Klebsiella* и *Citrobacter* [79]. При увеличении его концентрации и проникновении в системную циркуляцию в комплексе с ЭТ-связывающим белком он достигает рецепторы CD14 мононуклеарных фагоцитов. Сигнал передается на TLR4 и далее внутрь клетки, где инициируется серия специфических клеточных реакций, что в итоге приводит к продукции провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в воспалительном ответе [80].

Дисбактериоз нарушает баланс между pro-Th17 и противовоспалительными Treg-лимфоцитами, что приводит к потере иммунной толерантности и еще более усиливает воспаление. Доказано, что неблагоприятные сдвиги в соотношении *Firmicutes* / *Bacteroidetes* коррелируют со снижением уровня тре-

нированности и способности к максимальному поглощению кислорода (VO_{2max}) [81].

Во время чрезмерной физической работы скелетных мышц происходит перепроизводство активных форм кислорода (АФК). Генерирование АФК вызывает перекисное окисление липидов и белков, разрушение компонентов мембран мышечных клеток, что в совокупности нарушает функцию мышц.

Здоровый кишечный микробиом может способствовать снижению окислительного стресса. Некоторые штаммы бактерий обладают антиоксидантными свойствами благодаря различным механизмам. Они включают в себя экспрессию антиоксидантных ферментов, модуляцию воспаления, вызванного провоспалительными цитокинами или наличием патогенов, и регуляцию метаболизма посредством большей абсорбции антиоксидантов. Такие виды бактерий, как *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactococcus Lactis* и *Streptococcus thermophilus*, способны повышать активность супероксиддисмутазы. Роды *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Bifidobacterium* повышают в кишечнике уровень глутатиона, который играет решающую роль в удалении гидроксильного радикала [82, 83]. D. Martatelli и соавт., исследуя спортсменов, показали, что добавки пробиотических видов *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus paracasei* повышают уровень антиоксидантов в плазме и нейтрализуют выработку АФК в ответ на высокоинтенсивные упражнения. Уже после недели интенсивных физических тренировок пробиотики приводят к повышению антиоксидантного потенциала в плазме [84].

Выраженными противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами и способностью снижать воспалительный ответ, вызванный физическим стрессом, обладают бактерии рода *Actinobacteria*, такие как *Bifidobacterium* или *Collinsella* [85]. Семейства *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* уменьшают воспаление, влияя на секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, TGF- β и триптофан-2,3-диоксигеназы, вызывая стимуляцию регуляторных клеток Treg, а также Th1, Th2 и ингибируя лимфоциты-помощники Th17 [86].

Продemonстрировано улучшение мышечной адаптации на фоне использования добавок штаммов *Streptococcus thermophilus* FP4 и *Bifidobacterium breve* BR03. Прием этих пробиотиков снижает уровень IL-6 в крови уже через 48 ч после эксцентрической тренировки, связанной с растягиванием мышц [87]. Положительное влияние на параметры воспаления и мышечные функции было достигнуто употреблением *Lactobacillus plantarum* PS128 у триатлонистов [88]. Эффективность пробиотических добавок была также продемонстрирована Таунсендом и соавт., которые показали, что 12-недельное лечение *Bacillus subtilis* DE111 снижало уровни фактора некроза опухоли

(TNF- α) без изменения других параметров воспаления [89]. Комплексный пробиотик, включающий несколько штаммов (*Lactobacillus acidophilus* CUL-60, *Lactobacillus acidophilus* CUL-21, *Bifidobacterium bifidum* CUL-20 и *Bifidobacterium animalis*) в сочетании с фруктоолигосахаридами и добавлением α -липоевой кислоты существенно снижал уровень ЭТ в крови [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние бактериального гомеостаза, прежде всего, кишечной микробиоты, является центральной проблемой здоровья. Нарушение ее нормального функционирования, даже бессимптомное, нередко становится миной замедленного действия — предтечей тяжелых заболеваний. Возвращение патологически измененной микробной экологии кишечника к норме — процесс трудоемкий, а его результат зачастую неустойчивый. В этой связи приоритетными становятся технологии профилактики дисбиоза. В педиатрической практике на первый план выдвигается пищевая коррекция с использованием функциональных продуктов питания. К эффективным, но еще не полностью оцененным физиологическим методам, относится также постоянно действующая умеренная физическая нагрузка.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ткаченко А.Г. Стрессорные ответы бактериальных клеток как механизм развития толерантности к антибиотикам (обзор). Прикладная биохимия и микробиология. 2018; 54(2): 110–33. DOI: 10.7868/S0555109918020022.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut. 2016; 65(2): 330–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Morgan X.C. Meta-omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. Gastroenterology. 2014; 146(6): 1437–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
- Bik E.M., Ugalde J.A., Cousins J. et al. Microbial bio-transformations in the human distal gut. Brit J Pharmacol. 2018; 175(24): 4404–14. DOI: 10.1111/bph.14085.
- Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. J Vet Intern Med. 2018; 32(1): 9–25. DOI: 10.1111/jvim.14875.
- Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2(3): 233–43. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab25811>.
- Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Второе издание, переработанное и дополненное. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. М.; 2020.
- Mach N., Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. J. Sport Health Sci. 2017; 6(2): 179–97. DOI: 10.1016/j.jshs.2016.05.001.
- Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. Amino Acids. 2017; 49(12): 2083–90. DOI: 10.1007/s00726-017-2493-3.
- Neis E., Dejong C., Rensen S. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. Nutrients. 2015; 7(4): 2930–46. DOI: 10.3390/nu7042930.
- Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019; 6. Публикация 3–10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-10.pdf> (дата обращения: 16.12.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16575.
- Ильина Е.Н., Майорова Е.М., Манолов А.И. и др. Микробиом кишечника и метаболизм лекарственных соединений. Biomedical Chemistry: Research and Methods 2021; 4(1): 1–10, e00146. DOI: 10.18097/bmcrm00146.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. Gut. 2016; 65(2): 330–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
- Zmora N., Bashardes S., Levy M., Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. Cell Metabolism. 2017; 25(3): 506–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.006>.
- Devaux C.A., Raoult D. The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders. Frontiers in microbiology. 2018; 9: 1379. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01379>.
- Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat. Med. 2016; 22(7): 713–22. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>.
- Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014; 157(1): 121–41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
- Sharma L., Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease—Any role of SARS-CoV-2? Microorganisms. 2020; 8(11): 1744. DOI: 10.3390/microorganisms8111744. PMID:33172188.
- Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19 — possible link and implications. Virus Res. 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018. PMID: 32430279.

20. Ciabattini A., Olivieri R., Lazzeri E., Medaglini D. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses. *Frontiers in microbiology*. 2019; 10: 1305. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01305>.
21. Булгакова С.В., Романчук Н.П. Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(10): 206–33. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>.
22. Hiroyasu Akatsu. Exploring the Effect of Probiotics, Prebiotics, and Postbiotics in Strengthening Immune Activity in the Elderly. *Vaccines (Basel)*. 2021; 8, 9(2): 136. DOI: 10.3390/vaccines9020136.
23. Чаплин А.В., Бржозовский А.Г., Парфёнова Т.В. и др. Изучение видового разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Вестник РАМН*. 2015; 70(4): 435–40. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1409.
24. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exper. Ther. Med*. 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
25. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(4): 776–81. DOI: 10.1111/jgs.13310.
26. Мазурина С.А., Максимова О.В., Гервасиева В.В. Особенности микробиоты кишечника детей с аллергическими заболеваниями и различной массой тела. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(4): 202–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\):202-206](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4):202-206).
27. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. PMID: 32442562.
28. Marotz C., Belda-Ferre P., Ali F. et al. Microbial context predicts SARS-CoV-2 prevalence in patients and the hospital built environment. *Microbiome*. 2021; 8; 9(1): 132. DOI: 10.1186/s40168-021-01083-0.
29. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70(2): 276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
30. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб.: Крафт; 2017.
31. Dallas D.C., Sanctuary M.R., Qu Y. et al. Personalizing protein nourishment. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2017; 57(15): 3313–31 DOI: 10.1080/10408398.2015.1117412.
32. Kårlund A., Gómez-Gallego C., Turpeinen A.M. et al. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople? *Nutrients*. 2019; 11(4): 829. DOI: 10.3390/nu11040829.
33. Wu G.D., Compher C., Chen E.Z. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016; 65(1): 63–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308209.
34. Crawford M., Whisner C., Al-Nakkash L., Sweazea K.L. Six-Week High-Fat Diet Alters the Gut Microbiome and Promotes Cecal Inflammation, Endotoxin Production, and Simple Steatosis without Obesity in Male Rats. *Lipids*. 2019; 54(2–3): 119–31. DOI: 10.1002/lipd.12131.
35. Wolters M., Ahrens J., Romani-Perez M. et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health — A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clin.Nutr*. 2019; 38(6): 2504–20. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.024.
36. Wan Y., Wang F., Yuan J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: A 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*. 2019; 68(8): 1417–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317609.
37. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484): 559–63. DOI: 10.1038/nature12820.
38. Wang F., Yu T., Huang G. et al. Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2015; 25(8): 1195–1204. DOI: 10.4014/jmb.1410.10014.
39. DeVries J.W. On defining dietary fibre. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003; 62(1): 37–43. <https://doi.org/10.1079/PNS2002234>.
40. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Наука и технический прогресс. Л.: Наука; 1991.
41. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401–12. PMID: 7782892. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
42. Тарасенко Н.А., Филиппова Е.В. Кратко о пребиотиках: история, классификация, получение, применение. *Фундаментальные исследования*. 2014; 6(часть 1): 45–8.
43. Skalkam M.L., Wiese M., Nielsen D.S., van Zanten G. Chapter 33 — In Vitro Screening and Evaluation of Synbiotics. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion*. Elsevier. 2016; 477–86. DOI: 10.1016/B978-0-12-802189-7.00033-2.
44. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) con-

- sensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
45. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M. et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019; 8(3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
46. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции. *Педиатрия*. 2018; 97(4): 152–60. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160>.
47. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9): 1147–62. DOI: 10.1093/glycob/cws074.
48. Родная А.Б. Лодыгин А.Д. Храмцов А.Г. Биотехнологические основы получения и применения нового поколения пребиотиков — галактоолигосахариды. [Электронный ресурс]. Электронная библиотека БГУ. Режим доступа: <http://elibr.bsu.by/handle/123456789/188872>. Дата доступа: 28.02.2018.
49. Ванденплас И., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Пребиотики в детских молочных смесях. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(1): 31–7. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1260>.
50. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014; 12(7): 3760. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
51. Dewulf E.M., Cani P.D., Claus S.P. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013; 62 (8): 1112–21. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
52. Prebiotics, probiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. Published online 2015 Jul 22. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
53. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016; 164: 144–151. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
54. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец Г.В. и др. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии. 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
55. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
56. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Дубровская М.И. Современные концепции разработки и создания детских молочных смесей: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия*. 2019; 98(1): 201–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-201-209.
57. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет. Медицинский совет. 2019; 17: 37–44. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44.
58. Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е., Нетребенко О.К. Детские кисломолочные смеси с пробиотиками: обоснованность применения с позиции функционального питания. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(1): 41–8. DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1990.
59. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные пробиотические продукты — пища или лекарство? Вопросы детской диетологии. 2021; 19(3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68.
60. Hearris M.A., Hammond K.M., Fell J.M. et al. Regulation of Muscle Glycogen Metabolism during Exercise: Implications for Endurance Performance and Training Adaptations. *Nutrients*. 2018; 10(3): 298. DOI: 10.3390/nu10030298.
61. Barton W., Penney N.C., Cronin O. et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018; 67(4): 625–33. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
62. Spriet L.L. New Insights into the Interaction of Carbohydrate and Fat Metabolism during Exercise. *Sports Med*. 2014; 44: 87–96. DOI: 10.1007/s40279-014-0154-1.
63. Chen Y.M., Wei L., Chiu Y.S. et al. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 2016; 8(4): 205. DOI: 10.3390/nu8040205.
64. Buigues C., Fernández-Garrido J., Pruimboom L. et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(6): 932. DOI: 10.3390/ijms17060932.
65. Kang C.Y., Halabi W.J., Luo R. et al. Laparoscopic colorectal surgery: A better look into the latest trends. *Archiv. Surg*. 2012; 147(8): 724–31. DOI: 10.1001/archsurg.2012.358.
66. Scheiman J., Luber J.M., Chavkin T.A. et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat. Med*. 2019; 25(7): 1104–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4.
67. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T. et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839.
68. Ticinesi A., Lauretani F., Tana C. et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: Implications for the gut-muscle axis

- hypothesis. *Exerc. Immunol. Rev.* 2019; 25: 84–95; PMID: 30753131.
69. Hernández M.A.G., Canfora, E.E., Jocken, J.W.E. et al. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients.* 2019; 11(8): 1943. DOI: 10.3390/nu11081943.
 70. Magnusson M.K., Isaksson S., Öhman L. The Anti-inflammatory Immune Regulation Induced by Butyrate Is Impaired in Inflamed Intestinal Mucosa from Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammation.* 2020; 43: 507–17. DOI: 10.1007/s10753-019-01133-8.
 71. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(9): 2325–40. DOI: 10.1194/jlr.R036012.
 72. Ахмедов В.А., Гавриленко Д.А. Особенности влияния занятий различными видами спорта на органы желудочно-кишечного тракта. *Лечащий Врач.* 2021; 2(24): 26–9. DOI: 10.26295/OS.2021.13.29.005.
 73. Van Wijck K., Lenaerts K., Grootjans J. et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303(2): G155-G168. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2012.
 74. Coleman N. Gastrointestinal Issues in Athletes. *Curr. Sports Med. Rep.* 2019; 18(6): 185–7. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000599.
 75. Sohail M.U., Yassine H.M., Sohail A. et al. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev. Diabet. Stud.* 2019; 15: 35–48. DOI: 10.1900/RDS.2019.15.35.
 76. De Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B. et al. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front. Immunol.* 2014; 5: 60. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00060>.
 77. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P. et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2393. DOI: 10.3390/nu11102393.
 78. Stevens B.R., Goel R., Seungbum K. et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut.* 2018; 67(8): 1555–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314759.
 79. Xiao S., Fei N., Pang X. et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 87(2): 357–67. DOI: 10.1111/1574-6941.12228.
 80. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exper. Ther. Med.* 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
 81. Durk R.P., Castillo E., Márquez-Magaña L. et al. Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019; 29(3): 249–53. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0024.
 82. Wang Y., Wu Y., Wang Y. et al. *Bacillus amyloliquefaciens* SC06 alleviates the oxidative stress of IPEC-1 via modulating Nrf2/Keap1 signaling pathway and decreasing ROS production. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017; 101(7): 3015–26. DOI: 10.1007/s00253-016-8032-4.
 83. Persichetti E., De Michele A., Codini M., Traina G. Antioxidative capacity of *Lactobacillus fermentum* LF31 evaluated in vitro by oxygen radical absorbance capacity assay. *Nutrition.* 2014; 30(7–8): 936–8. DOI: 10.1016/j.nut.2013.12.009.
 84. Martarelli D., Verdenelli M.C., Scuri S. et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Curr. Microbiol.* 2011; 62(6): 1689–96. DOI: 10.1007/s00284-011-9915-3.
 85. Lamprecht M., Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med. Sport Sci.* 2012; 59: 47–56. DOI: 10.1159/000342169.
 86. Strzępa A., Szczepanik M. Influence of natural gut flora on immune response. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2013; 67: 908–20. DOI: 10.5604/17322693.1064563.
 87. Jäger R., Purpura M., Stone J.D. Probiotic *Streptococcus thermophilus* FP4 and *Bifidobacterium breve* BR03 Supplementation Attenuates Performance and Range-of-Motion Decrements Following Muscle Damaging Exercise. *Nutrients.* 2016; 8(10): 642. DOI: 10.3390/nu8100642.
 88. Huang W.C., Wei C.C., Huang C.C. et al. The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. *Nutrients.* 2019; 11(2): 353. DOI: 10.3390/nu11020353.
 89. Townsend J., Bender D., Vantrease W. et al. Effects of Probiotic (*Bacillus subtilis* DE111) Supplementation on Immune Function, Hormonal Status, and Physical Performance in Division I Baseball Players. *Sports.* 2018; 6(3), 70. DOI: 10.3390/sports6030070.
 90. Roberts J.D., Suckling C.A., Peedle G.Y. et al. An Exploratory Investigation of Endotoxin Levels in Novice Long Distance Triathletes, and the Effects of a Multi-Strain Probiotic/Prebiotic, Antioxidant Intervention. *Nutrients.* 2016; 8(11), 733. DOI: 10.3390/nu8110733

REFERENCES

1. Tkachenko A.G. Stressornyye otvety bakterial'nykh kletok kak mekhanizm razvitiya tolerantnosti k anti-

- biotikam (obzor). [Stress responses of bacterial cells as a mechanism for the development of tolerance to antibiotics (review)]. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2018; 54(2): 110–33. DOI: 10.7868/S0555109918020022. (in Russian).
2. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65(2): 330–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
3. Morgan X.C. Meta-omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1437–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
4. Bik E.M., Ugalde J.A., Cousins J. et al. Microbial bio-transformations in the human distal gut. *Brit J Pharmacol*. 2018; 175(24): 4404–14. DOI: 10.1111/bph.14085.
5. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018; 32(1): 9–25. DOI: 10.1111/jvim.14875.
6. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotiki, psikhobiotiki i metabiotiki: problemy i perspektivy. [Probiotics, psychobiotics and metabiotics: problems and prospects]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya* 2020; 2(3): 233–43. <https://doi.org/10.36425/rehab25811> (in Russian).
7. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. *Vtoroye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Pod redaktsiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina*. Moskva; 2020. (in Russian).
8. Mach N., Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J. Sport Health Sci*. 2017; 6(2): 179–97. DOI: 10.1016/j.jshs.2016.05.001.
9. Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*. 2017; 49(12): 2083–90. DOI: 10.1007/s00726-017-2493-3.
10. Neis E., Dejong C., Rensen S. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2930–46. DOI: 10.3390/nu7042930.
11. Morozov A.M., Minakova Yu.Ye., Protchenko I.G. Vliyaniye mikroflory na sintez vitaminov (obzor literatury). [Influence of microflora on the synthesis of vitamins (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye*. 2019; 6. Publikatsiya 3–10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-10.pdf> (data obrashcheniya: 16.12.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16575 (in Russian).
12. Il'ina Ye.N., Mayorova Ye.M., Manolov A.I. i dr. Mikrobiom kishchnika i metabolism lekarstvennykh soedineniy. [Gut microbiome and drug metabolism]. *Biomedical Chemistry: Research and Methods* 2021; 4(1): 1–10, e00146. DOI: 10.18097/bmcrm00146 (in Russian).
13. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65(2): 330–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
14. Zmora N., Bashardes S., Levy M., Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metabolism*. 2017; 25(3): 506–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.006>
15. Devaux C.A., Raoult D. The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9: 1379. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01379>.
16. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med*. 2016; 22(7): 713–22. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>.
17. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1): 121–41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
18. Sharma L., Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease-Any role of SARS-CoV-2? *Microorganisms*. 2020; 6, 8(11): 1744. DOI: 10.3390/microorganisms8111744. PMID:33172188.
19. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19 — possible link and implications. *Virus Res*. 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018. PMID: 32430279.
20. Ciabattini A., Olivieri R., Lazzeri E., Medaglini D. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses. *Frontiers in microbiology*. 2019; 10: 1305. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01305>.
21. Bulgakova S.V., Romanchuk N.P. Immunnyy gomeostaz: novaya rol' mikro- i makroelementov, zdorovoy mikrobioty. [Immune homeostasis: a new role for micro and macro elements, healthy microbiota]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2020; 6(10): 206–33. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22> (in Russian).
22. Hiroyasu Akatsu. Exploring the Effect of Probiotics, Prebiotics, and Postbiotics in Strengthening Immune Activity in the Elderly. *Vaccines (Basel)*. 2021; 8, 9(2): 136. DOI: 10.3390/vaccines9020136.
23. Chaplin A.V., Brzhozovskiy A.G., Parfonova T.V. i dr. Izucheniye vidovogo raznoobraziya bakteriy roda [Study of the species diversity of bacteria of the genus *Bifidobacterium* of the intestinal microflora using the MALDI-TOF mass spectrometry method]. *Bifidobacterium kishchnoy mikroflory s ispol'zovaniyem metoda MALDI-TOF mass-spektrometrii*. *Vestnik RAMN*. 2015; 70(4): 435–40. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1409 (in Russian).
24. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney

- disease. *Exper. Ther. Med.* 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
25. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(4): 776–81. DOI: 10.1111/jgs.13310.
 26. Mazurina S.A., Maksimova O.V., Gervazyeva V.B. Osobennosti mikrobioty kishechnika detey s allergicheskimi zabolevaniyami i razlichnoy massoy tela. [Features of the intestinal microbiota in children with allergic diseases and different body weights]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(4): 202–6. [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\):202-206](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4):202-206) (in Russian).
 27. Zuo T., Zhang F., Lui GCY. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. PMID: 32442562
 28. Marotz C., Belda-Ferre P., Ali F. et al. Microbial context predicts SARS-CoV-2 prevalence in patients and the hospital built environment. *Microbiome.* 2021; 8; 9(1): 132. DOI: 10.1186/s40168-021-01083-0.
 29. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70(2): 276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
 30. Shenderov B.A., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. [Metabiotics: yesterday, today, tomorrow]. Sankt-Peterburg: Kraft Publ.; 2017. (in Russian).
 31. Dallas D.C., Sanctuary M.R., Qu Y. et al. Personalizing protein nourishment. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57(15): 3313–31 DOI: 10.1080/10408398.2015.1117412.
 32. Kårlund A., Gómez-Gallego C., Turpeinen A.M. et al. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople? *Nutrients.* 2019; 11(4): 829. DOI: 10.3390/nu11040829.
 33. Wu G.D., Compher C., Chen E.Z. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut.* 2016; 65(1): 63–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308209.
 34. Crawford M., Whisner C., Al-Nakkash L., Sweazea K.L. Six-Week High-Fat Diet Alters the Gut Microbiome and Promotes Cecal Inflammation, Endotoxin Production, and Simple Steatosis without Obesity in Male Rats. *Lipids.* 2019; 54(2–3): 119–31. DOI: 10.1002/lipd.12131.
 35. Wolters M., Ahrens J., Romani-Perez M. et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health — A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clin.Nutr.* 2019; 38(6): 2504–20. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.024.
 36. Wan Y., Wang F., Yuan J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: A 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut.* 2019; 68(8): 1417–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317609.
 37. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505(7484): 559–63. DOI: 10.1038/nature12820.
 38. Wang F., Yu T., Huang G. et al. Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015; 25(8): 1195–1204. DOI: 10.4014/jmb.1410.10014.
 39. DeVries J.W. On defining dietary fibre. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2003; 62(1): 37–43. <https://doi.org/10.1079/PNS2002234>.
 40. Ugolev A.M. Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya. [Theory of adequate nutrition and trophology]. Nauka i tekhnicheskii progress. Leningrad: Nauka Publ.; 1991. (in Russian).
 41. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125(6): 1401–12. PMID: 7782892. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
 42. Tarasenko N.A., Filippova Ye.V. Kratko o prebiotikakh: istoriya, klassifikatsiya, polucheniye, primeneniye. [Briefly about prebiotics: history, classification, production, application]. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2014; 6(chast' 1): 45–8. (in Russian).
 43. Skalkam M.L., Wiese M., Nielsen D.S., van Zanten G. Chapter 33 — In Vitro Screening and Evaluation of Synbiotics. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion.* Elsevier. 2016; 477–86. DOI: 10.1016/B978-0-12-802189-7.00033-2.
 44. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
 45. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M. et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019; 8(3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
 46. Makarova Ye.G., Netrebenko O.K., Ukraintsev S.Ye. Oligosakhariidy grudnogo moloka: istoriya otkrytiya, struktura i zashchitnyye funktsii. [Breast milk oligosaccharides: history of discovery, structure and protective functions]. *Pediatriya.* 2018; 97(4): 152–60. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160> (in Russian).
 47. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22(9): 1147–62. doi: 10.1093/glycob/cws074.
 48. Rodnaya A.B., Lodygin A.D., Khramtsov A.G. Biotehnologicheskiye osnovy polucheniya i primeneniya

- novogo pokoleniya prebiotikov — galaktooligosakharidy. [Biotechnological bases for obtaining and using a new generation of prebiotics — galactooligosaccharides]. [Electronic resource]. Elektronnaya biblioteka BGU. Rezhim dostupa: <http://elib.bsu.by/handle/123456789/188872>. Data dostupa: 28.02.2018. (in Russian).
49. Vandenplas L., Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A. Prebiotiki v detskikh molochnykh smesyakh. [Prebiotics in infant formula]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14(1): 31–7. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1260> (in Russian).
 50. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014; 12(7): 3760. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
 51. Dewulf E.M., Cani P.D., Claus S.P. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013; 62 (8): 1112–21. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
 52. Prebiotics, probiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. Published online 2015 Jul 22. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 53. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016; 164: 144–151. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
 54. Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V. i dr. Rezul'taty prospektivnogo sravnitel'nogo otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu effektivnosti yogurta, obogashchennogo prebiotikami i probiotikami, u detey rannego vozrasta, pere-nesshikh ostruyu respiratornuyu infektsiyu. [Results of a prospective, comparative, open, randomized study of the efficacy of prebiotic- and probiotic-enriched yogurt in young children with acute respiratory infection]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (in Russian).
 55. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 56. Netrebenko O.K., Ukraintsev S.Ye., Dubrovskaya M.I. Sovremennyye kontseptsii razrabotki i sozdaniya detskikh molochnykh smesey: vchera, segodnya, zavtra. [Modern concepts for the development and creation of infant formula: yesterday, today, tomorrow]. *Pediatrics*. 2019; 98(1): 201–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-201-209. (in Russian).
 57. Komarova O.N., Khavkin A.I. Vliyaniye funktsional'nykh ingredi-yentov produktov detskogo pitaniya na immunitet. [Influence of functional ingredients of baby food products on immunity]. *Meditsinskiy sovet*. 2019; 17: 37–44. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44. (in Russian).
 58. Makarova Ye.G., Klepikova T.V., Ukraintsev S.Ye., Netrebenko O.K. Detskiye kislomolochnyye smesi s probiotikami: obosnovannost' primeneniya s pozitivnoy funktsional'noy pitaniya. [Infant fermented milk formulas with probiotics: validity of use from the position of functional nutrition]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2019; 18(1): 41–8. DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1990 (in Russian).
 59. Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Kislomolochnyye probioticheskiye produkty — pishcha ili lekarstvo? [Fermented milk probiotic products — food or medicine?] *Voprosy detskoy diyetologii*. 2021; 19(3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68 (in Russian).
 60. Hearn M.A., Hammond K.M., Fell J.M. et al. Regulation of Muscle Glycogen Metabolism during Exercise: Implications for Endurance Performance and Training Adaptations. *Nutrients*. 2018; 10(3): 298. DOI: 10.3390/nu10030298.
 61. Barton W., Penney N.C., Cronin O. et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018; 67(4): 625–33. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
 62. Spriet L.L. New Insights into the Interaction of Carbohydrate and Fat Metabolism during Exercise. *Sports Med*. 2014; 44: 87–96. DOI: 10.1007/s40279-014-0154-1.
 63. Chen Y.M., Wei L., Chiu Y.S. et al. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 2016; 8(4): 205. DOI: 10.3390/nu8040205.
 64. Buigues C., Fernández-Garrido J., Pruimboom L. et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(6): 932. DOI: 10.3390/ijms17060932.
 65. Kang C.Y., Halabi W.J., Luo R. et al. Laparoscopic colorectal surgery: A better look into the latest trends. *Archiv. Surg*. 2012; 147(8): 724–31. DOI: 10.1001/archsurg.2012.358.
 66. Scheiman J., Luber J.M., Chavkin T.A. et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat. Med*. 2019; 25(7): 1104–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4.
 67. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T. et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839.
 68. Ticinesi A., Lauretani F., Tana C. et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: Implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exerc. Immunol. Rev*. 2019; 25: 84–95. PMID: 30753131.
 69. Hernández M.A.G., Canfora, E.E., Jocken, J.W.E. et al. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight

- Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1943. DOI: 10.3390/nu11081943.
70. Magnusson M.K., Isaksson S., Öhman L. The Anti-inflammatory Immune Regulation Induced by Butyrate Is Impaired in Inflamed Intestinal Mucosa from Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammation*. 2020; 43: 507–17. DOI: 10.1007/s10753-019-01133-8.
 71. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(9): 2325–40. DOI: 10.1194/jlr.R036012.
 72. Akhmedov V.A., Gavrilenko D.A. Osobennosti vliyaniya zanyatiy razlichnymi vidami sporta na organy zheludochno-kishechnogo trakta. [Features of the influence of various sports on the organs of the gastrointestinal tract]. *Lechashchiy Vrach*. 2021; 2(24): 26–9. DOI: 10.26295/OS.2021.13.29.005 (in Russian).
 73. Van Wijck K., Lenaerts K., Grootjans J. et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303(2): G155-G168. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2012.
 74. Coleman N. Gastrointestinal Issues in Athletes. *Curr. Sports Med. Rep.* 2019; 18(6): 185–7. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000599.
 75. Sohail M.U., Yassine H.M., Sohail A. et al. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev. Diabet. Stud.* 2019; 15: 35–48. DOI: 10.1900/RDS.2019.15.35.
 76. De Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B. et al. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front. Immunol.* 2014; 5: 60. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00060>.
 77. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P. et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2393. DOI: 10.3390/nu11102393.
 78. Stevens B.R., Goel R., Seungbum K. et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut*. 2018; 67(8): 1555–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314759.
 79. Xiao S., Fei N., Pang X. et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 87(2): 357–67. DOI: 10.1111/1574-6941.12228.
 80. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exper. Ther. Med.* 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
 81. Durk R.P., Castillo E., Márquez-Magaña L. et al. Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019; 29(3): 249–53. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0024.
 82. Wang Y., Wu Y., Wang Y. et al. *Bacillus amyloliquefaciens* SC06 alleviates the oxidative stress of IPEC-1 via modulating Nrf2/Keap1 signaling pathway and decreasing ROS production. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017; 101(7): 3015–26. DOI: 10.1007/s00253-016-8032-4.
 83. Persichetti E., De Michele A., Codini M., Traina G. Antioxidative capacity of *Lactobacillus fermentum* LF31 evaluated in vitro by oxygen radical absorbance capacity assay. *Nutrition*. 2014; 30(7–8): 936–8. DOI: 10.1016/j.nut.2013.12.009.
 84. Martarelli D., Verdenelli M.C., Scuri S. et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Curr. Microbiol.* 2011; 62(6): 1689–96. DOI: 10.1007/s00284-011-9915-3.
 85. Lamprecht M., Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med. Sport Sci.* 2012; 59: 47–56. DOI: 10.1159/000342169.
 86. Strzępa A., Szczepanik M. Influence of natural gut flora on immune response. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2013; 67: 908–20. DOI: 10.5604/17322693.1064563.
 87. Jäger R., Purpura M., Stone J.D. Probiotic *Streptococcus thermophilus* FP4 and *Bifidobacterium breve* BR03 Supplementation Attenuates Performance and Range-of-Motion Decrements Following Muscle Damaging Exercise. *Nutrients*. 2016; 8(10): 642. DOI: 10.3390/nu8100642.
 88. Huang W.C., Wei C.C., Huang C.C. et al. The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. *Nutrients*. 2019; 11(2): 353. DOI: 10.3390/nu11020353.
 89. Townsend J., Bender D., Vantrease W. et al. Effects of Probiotic (*Bacillus subtilis* DE111) Supplementation on Immune Function, Hormonal Status, and Physical Performance in Division I Baseball Players. *Sports*. 2018; 6(3), 70. DOI: 10.3390/sports6030070.
 90. Roberts J.D., Suckling C.A., Peedle G.Y. et al. An Exploratory Investigation of Endotoxin Levels in Novice Long Distance Triathletes, and the Effects of a Multi-Strain Probiotic/Prebiotic, Antioxidant Intervention. *Nutrients*. 2016; 8(11), 733. DOI: 10.3390/nu8110733.

УДК 616.24-002.14-053.2-056.54-071-085+616.98+579.23

КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТАМОРФОЗЫ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В XXI ВЕКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Зоя Васильевна Нестеренко

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

Контактная информация:

Зоя Васильевна Нестеренко — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: zvnesterenko@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: В статье представлен обзор публикаций известных отечественных и зарубежных пульмонологов, педиатров, посвященный изучению современных особенностей клинического течения пневмоний, которые остаются одной из основных причин смерти детей первых пяти лет жизни. Изменение классических симптомов внебольничных пневмоний у детей может служить источником диагностических ошибок, неэффективности лечения, формирования осложнений. Анализируется эволюция взглядов ученых на причины и механизмы развития пневмоний. Рассматривается роль респираторного микробиома, атипичных возбудителей в преодолении бронховаскулярного и аэрогематического барьеров, в изменении морфофункционального состояния легочной ткани, в формировании клинических особенностей ее поражения, а также оптимизация диагностических программ, позволяющих своевременно выявлять атипично протекающие пневмонии, проводить направленную терапию.

Ключевые слова: дети; внебольничные пневмонии; атипичные возбудители; диагностика.

CLINICAL METAMORPHOSIS OF PNEUMONIA IN CHILDREN OF THE XXI CENTURY (REVIEW)

© Zoya V. Nesterenko

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

Contact information:

Zoya V. Nesterenko — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases.
E-mail: zvnesterenko@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: The article reviews the publications of well-known Russian and occidental pulmonologists, pediatricians, devoted to the study of current features of the clinical course of pneumonia, which remain one of the main causes of death in children in the first 5 years of life. Changes in the classic symptoms of community-acquired pneumonia in children can serve as a source of diagnostic errors, ineffectiveness of treatment, and the formation of complications. The evolution of scientists views on the causes and mechanisms of the development of pneumonia is analyzed, the role of the respiratory microbiome, atypical pathogens in overcoming the bronchovascular and aerohematic defense, in changing the morpho-functional state of the lung tissue, in the formation of clinical features of its lesion, as well as optimization of diagnostic programs that allow timely detection atypical pneumonia, to carry out targeted therapy.

Key words: children; community-acquired pneumonia; atypical pathogens; diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость пневмониями у детей не имеет тенденции к снижению и составляет 4–15 на 1000 детского населения. В Российской Федерации пневмонии занимают 1-е место в структуре летальности от инфекционных болезней и 6-е место среди всех причин смерти [1–3]. В настоящее время широко распространены сочетанные инфекции, в которых встречается

комбинация двух инфекционных агентов (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации), но также возможно развитие острых респираторных инфекций, в которых возбудителями выступают 3 и даже 4 инфекционных патогена [3].

Отмечается амбулаторная гипердиагностика внебольничных пневмоний, составляющая не менее 50% от всех случаев заболевания [2]. Иммунологиче-

ская, функциональная и анатомическая незрелость организма ребенка раннего возраста, широкий диапазон возможных возбудителей способствует сохранению высокой частоты пневмоний среди инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей.

Многочисленные исследования, проводимые по изучению эпидемиологии, клинической картины пневмоний, свидетельствуют о значительном изменении в структуре этиологии пневмоний, клинических симптомах этого заболевания, что приводит к увеличению числа врачебных ошибок [1–4].

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В самостоятельную нозологическую форму воспаление легких выделили в 80-х годах XIX столетия. В XX веке в центре внимания оказались вопросы диагностики и лечения пневмоний. В 1925 году А.Н. Рубель выдвинул аллергическую теорию патогенеза острой пневмонии. Н.С. Молчанов разработал рабочую классификацию пневмоний у раненых (1943). В XX–XXI веках продолжается изучение пневмонии, имеющей определенные возрастные особенности, зависимость от места заражения, возбудителя, состояния организма и т.д. Исследованием этой распространенной патологии занимаются не только клиницисты, но и морфологи, физиологи, иммунологи, микробиологи, фармакологи с использованием современных технологий в диагностике и лечении. В детской пульмонологии большую роль сыграли труды Ю.Ф. Домбровской, В.К. Таточенко, С.М. Гавалова, В.А. Цинзерлинга, Г.А. Самсыгиной.

ОСНОВНОЙ РАЗДЕЛ

В многочисленных работах, посвященных изучению причин возникновения пневмоний у детей, указывается на мощную защиту нижних отделов дыхательных путей от поступающих аэрогенно патогенных микроорганизмов, представленную бронховаскулярным и аэрогематическим барьерами. Велика роль многочисленных факторов иммунной системы, представленной фагоцитами, системой комплемента, дефенсинами (бета-дефенсины синтезируются клетками эпителия дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта); лизоцимом, лактоферрином, бета-лизинами, фибронектином, интерферонами, а также лимфоидной тканью, тесно ассоциированной с бронхами (BALT — bronchus-associated lymphoid tissue). Элементов бронхоассоциированной лимфоидной ткани особенно много в местах разветвления бронхов и в зоне до респираторного отдела. Клетки бронхоассоциированной лимфоидной ткани могут захватывать корпускулярный антиген и очищать воздухоносные пути от пыли и других чужеродных частиц [1, 4, 5].

Чаще всего в публикациях причиной развития пневмонии указывается аспирация секрета ротоглотки, вдыхание воздуха, содержащего микроорганизмы, а также гематогенное распространение инфекции из внелегочного очага или распространение патогенов из инфицированных рядом расположенных органов. Но многочисленные исследования, проводимые в течение последнего века, указывают, что микроаспирация является обычным явлением у клинически здоровых пациентов. Работы R. Dickson и соавт. (2014) показали, что нижние отделы дыхательных путей не стерильны, микробиота верхних и нижних дыхательных путей сопоставима, а состав микробиома легких определяется балансом трех факторов: микробная иммиграция в дыхательных путях, элиминация микробов из дыхательных путей и воспроизводство членов своего сообщества на слизистой оболочке органов дыхания, состав которой определяется местными благоприятными условиями роста. Любые изменения в микробиоме, возникающие из-за отклонений во взаимодействии этих факторов, приводят к возникновению заболеваний, в т.ч. пневмонии [6]. Феномен бактериальной колонизации при заболеваниях бронхолегочной системы отражает избыточный рост микроорганизмов, которые хорошо адаптированы к конкретным условиям окружающей среды.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Процесс возникновения пневмонии сложен и недостаточно изучен. Вероятно, для развития этого заболевания необходимо одновременное воздействие нескольких неблагоприятных факторов, чтобы преодолеть бронховаскулярный и аэрогематический барьеры. Оба эти барьера имеют в своем составе представительство иммунной системы: макрофагально-лимфоцитарные скопления клеток в проксимальных отделах, в дистальных отделах — диффузно инфильтрирующие интерстиции клетки лимфоидной системы. В аэрогематическом барьере непременно участником иммунных реакций и необходимым звеном в цепи утилизации сурфактанта являются макрофаги. Большую роль также играет вирулентность патогенных микроорганизмов.

Современные пневмонии отличаются полиэтиологичностью с некоторым перераспределением этиологических факторов в зависимости от возрастной категории [1, 7–11] (табл. 1).

Роль вирусов острых респираторных заболеваний в патогенезе пневмоний обсуждается давно. Последние исследования указывают на смешанный вирусно-бактериальный или микоплазменно-вирусный характер заболевания, но особенности воздействия на макроорганизм более двух инфекционных агентов практически не изучены [2, 4].

Таблица 1. Этиологическая классификация внебольничных пневмоний у детей [2]

Table 1. Etiological classification of community-acquired pneumonia in children [2]

Возраст	Возбудители	Комментарий
Новорожденные (внутриутробные пневмонии)	Чаще: <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Реже: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Преобладает ante- и интранатальное инфицирование. Возможны ассоциации с вирусами (ЦМВ, простого герпеса и грибами рода <i>Candida</i>)
Новорожденные (ВП)	Чаще: вирусы (PCB, парагриппа), <i>Escherichia coli</i> и др., энтеробактерии, стафилококки, <i>Chlamydia trachomatis</i> . Реже: <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> ; менее 10% — <i>Streptococcus pneumoniae</i> и <i>Haemophilus influenzae</i>	Обычно ВП развивается у доношенных детей после 3–6 недель жизни, у недоношенных — после 1,5–3 месяцев
От 6 месяцев до 6 лет	Вирусы (PCB, парагриппа, гриппа А и В, аденовирусы), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (< 50%), <i>Haemophilus influenzae</i> типа b (до 10%), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (< 10%), <i>Chlamydia pneumoniae</i> (редко)	Стафилококк не имеет большого значения в этиологии пневмонии
От 7 до 15 лет	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (35–40%), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (> 20%), <i>Chlamydia pneumoniae</i> (> 7%)	Крайне редко пневмонию вызывает <i>Streptococcus pyogenes</i> и <i>Haemophilus influenzae</i> типа b

Примечание: ЦМВ — цитомегаловирус; PCB — респираторно-синтициальный вирус.

Микроорганизмы, преодолевшие защитные барьеры дыхательных путей, достигают альвеол, где интенсивно размножаются. Начальные воспалительные изменения при пневмониях обнаруживают в респираторных бронхиолах. Под действием микробных токсинов нарушается проницаемость капилляров, развивается серозный отек. Отечная жидкость, содержащая большое количество бактерий, при крупозной пневмонии, которая развивается у детей в возрасте старше 7 лет жизни, быстро распространяется через альвеолярные поры на всю долю легкого, нередко вовлекая в воспалительный процесс плевру [5]. Проподимость терминальных бронхиол, лишенных хрящевых пластинок, определяет состояние эластического каркаса альвеолярных перегородок наполненных воздухом альвеол. В связи с этим увеличение мокроты в альвеолах, просвете бронхиол негативно отражается на бронхиальной проходимости, нередко приводит к формированию бронхиальной обструкции при бронхопневмонии [5, 8].

В связи с выраженностью экссудативного компонента у детей раннего возраста физикальные изменения в легких (аускультативно — обилие влажных мелкопузырчатых хрипов) отмечаются уже в первые дни болезни, в отличие от пневмоний сегментарных и крупозных у детей более старшего возраста, когда воспалительный процесс, согласно традиционным представлениям, проходит определенные стадии [4].

Поражение легочной ткани приводит к нарушению оксигенации, развитию гипоксемии, гипоксии, нарушению метаболизма, микроциркуляции,

повышению сопротивления току крови в системе легочной артерии; увеличивается нагрузка на правые отделы сердца (острое легочное сердце). В условиях гипоксии при тяжелой пневмонии функционируют все органы и ткани организма, в связи с чем отмечается полиморфность клинической картины пневмонии (поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, почек, костного мозга, желудочно-кишечного тракта, печени) [2, 4].

При пневмониях с преимущественным поражением интерстиция легких (интерстициальный тип инфильтрации) наблюдается заполнение воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств, альвеолярные перегородки утолщаются, объем альвеол уменьшается, но воздух они содержат. В результате при рентгенологическом исследовании возникает феномен «матового стекла». Интерстициальная пневмония развивается как пролиферативный процесс, в который вовлекается соединительная ткань легкого. Клинически такая пневмония протекает с симптомами бронхоолита с поражением обоих легких. У детей бронхоолит проявляется клинически как бронхообструктивный синдром [7, 10, 11].

Между двумя крайними вариантами воспалительной инфильтрации при пневмонии выделяют смешанные формы (альвеолярная и интерстициальная инфильтрация одновременно).

Пневмонии у детей с интерстициальным компонентом могут вызывать внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии), а также адено-

вирусы, герпесвирусы, вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы [2, 4, 5, 13–15].

Клеточный состав экссудата при пневмониях с поражением интерстиция более «бедный» в сравнении с типичными пневмониями, представлен лимфоцитами. Осложняют течение атипично протекающей пневмонии вовлечение в воспалительный процесс бронхиол (возникновение бронхиальной обструкции), образование участков повышенной воздушности, разрыв межалвеолярных перегородок, интерстициальная эмфизема [5].

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

В последние годы часто встречаются, особенно у детей школьного возраста и подростков, пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*. На долю микоплазменных пневмоний приходится от 18 до 44% [3].

Микоплазменные пневмонии развиваются в любое время года, но чаще регистрируются в осенний и осенне-зимний периоды. Для клинической картины микоплазменной пневмонии характерна лихорадка при относительно нетяжелом состоянии, озноб, боль в горле, кашель. Заболевание развивается в течение недели, проявляясь иногда последовательно назофарингитом, трахеобронхитом, пневмонией [11–14]. Часто развивается бронхообструктивный синдром. Кашель непродуктивный, изнуряющий, может продолжаться при отсутствии лечения несколько недель и даже месяцев. Течение пневмонии, как правило, нетяжелое. Пульс может не соответствовать уровню повышения температуры тела. Отмечается притупление перкуторного звука в нижних отделах легких, при аускультации непостоянные влажные мелкопузырчатые хрипы. Возможно длительное сохранение кашля после разрешения пневмонии. Микоплазменные пневмонии протекают чаще по типу интерстициальных, либо очаговых, реже сегментарных, лobarных.

Микоплазменные пневмонии в редких случаях могут сопровождаться лимфаденопатией, гепатомегалией, синдромом Стивенса–Джонсона, энцефаломенингитом, синдромом активации макрофагов.

Постановке диагноза помогает:

- эпидемический сезон;
- скудные катаральные явления;
- покраснение конъюнктивы век без выпота;
- рассеянные мелкопузырчатые хрипы, чаще асимметричные;
- неомогенная инфильтрация в обоих легких, чаще в нижних отделах на рентгенограмме органов грудной клетки, инфильтрация интерстициальной ткани, увеличение лимфоузлов средостения;

- использование лабораторных методов диагностики с определением антител (IgM, IgA, IgG) к микоплазменной инфекции [12, 13, 15].

Хламидийные и хламидофильные пневмонии вызываются соответственно *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*. *C. trachomatis* вызывает чаще пневмонии у детей первых 6 месяцев жизни. Небольшой процент детей переносит эту инфекцию в раннем возрасте, даже в первые месяцы жизни. Заражение происходит во время родов от матери, страдающей хламидийной инфекцией гениталий. Клиническая картина складывается из нарастающего кашля «стаккато» (итал. staccato — быстро, отрывисто), тахипноэ без температурной реакции и клинических признаков бронхиальной обструкции. В легких на рентгенограмме органов грудной клетки на фоне вздутия легочной ткани выявляется усиление легочного рисунка и множество мелких очагов [1, 12, 14].

Инфицирование *C. pneumoniae* обычно происходит в возрасте старше 5 лет. Частота заболевания нарастает с возрастом ребенка. По некоторым данным, 70–90% случаев хламидийной инфекции протекает субклинически. Особенностью этой инфекции является развитие ринита, фарингита, предшествующих или сопутствующих пневмонии, появлением выраженного непродуктивного кашля. При аускультации в легких отмечают некоторое ослабление дыхания в нижних отделах, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. Легочное поражение на рентгенограмме характеризуется неомогенными очагами [1, 12, 14].

Диагностика атипично протекающих пневмоний осуществляется на основании клинических симптомов проявления в разной степени интоксикационного синдрома, респираторных нарушений и основывается на умении выявить и идентифицировать клинические и лабораторно-инструментальные признаки этой патологии, провести дифференциальную диагностику с острыми респираторными заболеваниями другой этиологии, что важно для правильной терапии.

Предложенная минимальная диагностическая программа позволит избежать педиатрам ошибок в выявлении атипичных пневмоний:

- наличие респираторных жалоб (ринит, фарингит, трахеобронхит), предшествующих пневмонии;
- необходимо учитывать зачастую малосимптомное начало и невыраженный интоксикационный синдром, упорный малопродуктивный кашель, более выраженное нарушение общего состояния в сравнении с обструктивным бронхитом на фоне острой респираторной вирусной инфекции;
- клинические симптомы: часто отмечаются признаки бронхообструкции;

- неопределенность физикальной картины в легких, нехарактерная для острого обструктивного бронхита длительность физикальных изменений в легких с нарастающими признаками интерстициального отека (усиление одышки, укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания при аускультации легких, влажные мелкопузырчатые хрипы различной локализации) при неадекватной терапии;
- возможное появление в гемограмме невысоких лейкоцитоза, нейтрофилии, эозинофилии (при пневмоцистной пневмонии, пневмонии, вызванной *S. trachomatis*), повышенной СОЭ;
- изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, включающие усиление интерстициально-сосудистого компонента, неоднородную инфильтрацию легочных полей;
- спирография, бронхофонография;
- выявление диагностически значимого титра антител к определяемым внутриклеточным возбудителям атипичных пневмоний при проведении иммуноферментного анализа;
- идентификация возбудителя (полимеразная цепная реакция);
- определение уровня С-реактивного белка (обычно менее 30 мг/л);
- показатели прокальцитонина (обычно менее 0,5 нг/мл).

Из дополнительных маркеров бактериальной инфекции в диагностике помогает определение С-реактивного белка, уровни которого (а также уровни прокальцитонина) позволяют на 90% исключить вирусную инфекцию. Но низкие уровни этих маркеров могут наблюдаться при пневмониях, чаще атипичных, так что их отрицательная прогностическая ценность в отношении диагноза пневмонии недостаточна [1, 2, 8, 12].

ВЫВОДЫ

Пневмонии у детей в настоящее время имеют тенденцию к полиэтиологичности, что существенно изменяет классическое клиническое течение этого заболевания, приводя к диагностическим ошибкам. Значительно вырос удельный вес атипичных микроорганизмов (микоплазм, хламидий) как причинного фактора развития этого заболевания. Учитывая активное вовлечение в воспалительный процесс не только альвеолярной, но и интерстициальной ткани легкого, следует принимать во внимание клинико-лабораторные особенности таких пневмоний, возможное формирование характерных осложнений. Своевременная диагностика и направленное лечение пациентов с внебольничными пневмониями поможет избежать не только тяжелого течения заболевания, формирования осложнений, но и ускорить процесс выздоровления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М.; 2012: 197–203.
2. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2020.
3. Горелов А.В., Николаева А.В. Актуальные вопросы инфекционной респираторной патологии у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6): 8–14.
4. Самсыгина Г.А. Пневмонии у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: Мед. информ. агентство; 2006: 462.
6. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014; 384: 691–702.
7. Нестеренко З.В. Пневмония у подростков: медико-социальное значение эволюции симптомов. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. СПб.; 2017: 362–3.
8. Овсянников Д.Ю., Запевалова Е.Ю., Бойцова Е.В. и др. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей. Педиатрия. 2019; 98(2): 178–85.
9. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. и др. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020; 11(3): 109–17.
10. Matsuno A.K., Gagliardi T.B., Paula F.E. et al. Human coronavirus alone or in co-infection with rhinovirus C is a risk factor for severe respiratory disease and admission to the pediatric intensive care unit: A one-year study in Southeast Brazil. PLoS One. 2019; 14(6): e0217744.
11. Zhang X., Chen Z. Viral and bacterial co-infection in hospitalised children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Epidemiology and Infection. 2018; 146: 1384–8.
12. Нестеренко З.В., Грицай А.А. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани. СПб.: СпецЛит; 2021: 127.
13. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина; 1995: 287.
14. Гранитов В.М. Хламидиозы. М.: Медицинская книга; 2000: 191.
15. Kraft M., Adler K.B. Mycoplasma pneumoniae induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma. Eur Respir J. 2008; 31(3): 43–6.

REFERENCES

1. Tatochenko V.K. Bolezni organov dykhaniya u detey. [Respiratory diseases in children]. Moskva; 2012: 197–203. (In Russian).
2. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. [Community-acquired pneumonia in children]. Klinicheskoye

- rukovodstvo. Moskva: MedKom-Pro Publ.; 2020. (in Russian).
3. Gorelov A.V., Nikolayeva A.V. Aktual'nyye voprosy infektsionnoy respiratornoy patologii u detey. [Topical issues of infectious respiratory pathology in children]. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(6): 8–14. (in Russian).
 4. Samsygina G.A. Pnevmonii u detey. [Pneumonia in children]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2018. (in Russian).
 5. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskiy L.S. Pnevmoniya. [Pneumonia]. Moskva: Med. inform. Agentstvo Publ.; 2006: 462. (in Russian).
 6. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014; 384: 691–702.
 7. Nesterenko Z.V. Pnevmoniya u podrostkov: mediko-sotsial'noye znachenie evolyutsii simptomov. [Pneumonia in adolescents: medical and social significance of the evolution of symptoms]. V sbornike: *Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Sbornik trudov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Sankt-Peterburg; 2017: 362–3. (in Russian).
 8. Ovsyannikov D.Yu., Zapevalova Ye.Yu., Boytsova Ye.V. i dr. Problemy i diskussionnyye voprosy diagnostiki pnevmoniy u novorozhdennykh detey. [Problems and discussion questions of the diagnosis of pneumonia in newborn children]. *Pediatrics*. 2019; 98(2): 178–85. (in Russian).
 9. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova Ye.B. i dr. Koronavirusnaya infektsiya. [Coronavirus infection]. *Pediatr*. 2020; 11(3): 109–17. (in Russian).
 10. Matsuno A.K., Gagliardi T.B., Paula F.E. et al. Human coronavirus alone or in co-infection with rhinovirus C is a risk factor for severe respiratory disease and admission to the pediatric intensive care unit: A one-year study in Southeast Brazil. *PLoS One*. 2019; 14(6): e0217744.
 11. Zhang X., Chen Z. Viral and bacterial co-infection in hospitalised children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Epidemiology and Infection*. 2018; 146: 1384–8.
 12. Nesterenko Z.V., Gritsay A.A. Osobennosti bolezney organov dykhaniya u detey s displaziyey soeyedinitel'noy tkani. [Features of respiratory diseases in children with connective tissue dysplasia]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2021: 127. (in Russian).
 13. Prozorovskiy C.V., Rakovskaya I.V., Vul'fovich Yu.V. Meditsinskaya mikoplazmologiya. [Medical mycoplasma]. Moskva: Meditsina Publ.; 1995: 287. (in Russian).
 14. Granitov V.M. Khlamidiozy. [Chlamydia]. Moskva: Meditsinskaya kniga Publ.; 2000: 191. (in Russian).
 15. Kraft M., Adler K.B. *Mycoplasma pneumoniae* induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma. *Eur Respir J*. 2008; 31(3): 43–6.

УДК 616.98+616.613-003.7-053.2(5)-071+616-079.3+577.27+575.113.1+612.398.145.3+547.96

УРОМОДУЛИН И ЕГО РОЛЬ В ОБРАЗОВАНИИ ПОЧЕЧНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Наталия Николаевна Смирнова^{1, 2}, Наталья Борисовна Куприенко^{1, 3}

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

² Научно-исследовательская лаборатория диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Кафедра детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Контактная информация:

Наталия Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»; научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID 0000-0002-6782-7761 eLibrary SPIN 4518-0640

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Мочекаменная болезнь (МКБ) в последние годы стала значительно чаще, чем 2–3 десятилетия назад, проявляться не только среди взрослого населения, но и у детей. Частота нефролитиаза среди детского населения удваивается каждые 10 лет. Одной из причин, возможно, является мутация гена, кодирующего уромодулин, или белок Тамма–Хорсфалла (ТХБ), вырабатываемого проксимальным отделом канальца нефрона. В обзоре представлены данные о роли ТХБ в регулировании кристаллообразования, его функция по защите мочевых путей от инфекции, а также значимость ТХБ как одного из самых ранних маркеров повреждения почек.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; дети; уромодулин; мутации гена *UMOD*.

UROMODULIN AND ITS ROLE IN THE FORMATION OF RENAL COMPONENTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Natalia N. Smirnova^{1, 2}, Natalia B. Kuprienko^{1, 3}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

² Research Laboratory for the Diagnosis and Treatment of Childhood Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre. 197341, Saint-Petersburg, Accuratova str., 2

³ Department of Childhood Diseases, Faculty of General Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. 197341, Saint-Petersburg, Accuratova str., 2

Contact information:

Natalia N. Smirnova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. Head of Department of Pediatrics. Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Researcher, Research Laboratory for the Diagnosis and Treatment of Childhood Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6782-7761 eLibrary SPIN 4518-0640

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: Urea stone disease (USD) in recent years has become much more common than 2–3 decades ago not only in the adult population, but also in children. The frequency of nephrolithiasis in the child population doubles every 10 years. One of the reasons may be a mutation of the gene encoding uromodulin, or the Tamm–Horsfall protein (THP) produced by the proximal section of the nephron tubule. The review presents data on the role of THP in regulating crystal formation, its function to protect the urinary tract from infection, and the significance of THP as one of the earliest markers of kidney injury.

Key words: urea stone disease; children; uromodulin; gene *UMOD* mutation.

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает второе место в структуре урологической заболеваемости вслед за инфекционно-воспалительной патологией органов мочевой системы. В индустриально разви-

тых странах распространенность МКБ в популяции составляет не менее 5%. За последние 20 лет частота уролитиаза в США, Германии, Италии, Испании удвоилась. Рост МКБ среди детского населения за послед-

ние десятилетия наблюдается во всем мире. Частота нефролитиаза у детей удваивается каждые 10 лет [1].

В США к 2011 году отмечено 65,2 случая МКБ на 100 тыс. детского населения [2]. Педиатры Израиля за период с 1980 по 1995 год выявили 69 случаев, а с 2010 по 2012 год — 120 случаев МКБ на 100 тыс. детского населения [3].

В России и странах СНГ наибольшая распространенность МКБ отмечена у жителей Центральной Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Белоруссии, Казахстана, Алтая, Дальнего Востока. Частота заболевания среди детского населения значительно ниже, чем у взрослых, и по России составляет около 20 случаев на 100 тыс. населения. Во многом это объясняется тем, что обменные нарушения в виде дисметаболических нефропатий начинают развиваться в детском возрасте, но преобразуются в МКБ через несколько лет, как правило, когда ребенок становится взрослым. Образование и отложение кристаллов в почках связано с повышенным риском хронической болезни почек (ХБП). Однако нефрокальцинаты и камни в почках — это не само заболевание, а только его симптом. Основное заболевание должно быть диагностировано у каждого педиатрического пациента как можно раньше с первыми проявлениями нарушений минерального обмена [4].

Образование камней в почках — очень сложный процесс. В его формировании участвует множество молекул и белков. Здоровые дети выделяют с мочой единичные мелкие кристаллы солей (чаще всего это оксалаты и трипель-фосфаты) величиной 0,03–0,055 мкм, которые не вызывают повреждения почечной ткани. Повреждающее действие на органы мочевой системы возможно при наличии кристаллов в осадке мочи более 10 в поле зрения и при их размерах более 12 мкм. В процессе кристаллообразования играют роль три принципиальных фактора: перенасыщение жидкости в канальцах сверх пределов ее стабильности, снижение активности ингибиторов перенасыщения, увеличение активаторов преципитации. Концентрация мочевых ингибиторов и промоторов преципитации зависит и контролируется как кишечными, так и почечными переносчиками (ось кишечник–почка). Наиболее распространенным химическим составом почечных камней является оксалат кальция, который инициирует образование камней путем кристаллизации, ростом и агрегацией кристаллов, адгезией кристалл-клеток и инвазией кристаллов через внеклеточный матрикс в почечном интерстиции [5]. В России оксалатно-кальциевые конкременты составляют 64,6%, мочеислые образования — 21,7%. Так называемые инфекционные конкременты, возникающие на фоне воспаления мочевой системы, имеют смешанный состав (фос-

фат кальция, фосфат аммония, урат аммония). На них приходится 13,1% [6].

Причины возникновения конкрементов у детей условно можно разделить на экзогенные и эндогенные. К экзогенным относятся избыточное потребление углеводов и жиров, недостаточная водная нагрузка, гиподинамия, жаркий климат, прием диуретиков, алкоголя, а также некоторые лекарственные препараты (амоксциллин, цефтриаксон, цiproфлоксацин, сульфонамид, триамтерен, эфедрин, аллопуринол). Основные эндогенные причины: уростаз из-за анатомических нарушений, метаболический синдром, атеросклероз, гипертоническая болезнь, носители 0(1) группы крови и Rh(–), генетические мутации. Клинические проявления МКБ у детей отличаются от взрослых. У 10–20% детей заболевание протекает бессимптомно, конкременты выявляются при ультразвуковом обследовании по другим причинам. Возможны боли в животе [7]. По данным кафедры педиатрии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, также отмечена редкость типичной почечной колики, при этом характерны эпизоды безболевого макрогематурии и длительная микрогематурия, на много месяцев и даже лет предшествующая отхождению камня [8].

Генетическая предрасположенность к образованию конкрементов вызывает особый интерес. Более 30 генов вовлечены в процесс камнеобразования, если эти гены мутированы. В частности, так называемая идиопатическая гиперкальциурия связана с мутациями трех генов (CYP24A1, SLC34A1, SLC34A3) и с повышенным уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриола).

В последние годы началось интенсивное изучение белка Тамма-Хорсфалла (ТХБ) (уромодулина). Этот белок открыт 60 лет назад, но повышенный интерес к нему возник в последние годы в связи с его многочисленными функциями в норме и с различными патологическими состояниями при мутациях гена, кодирующего этот белок [9].

Уромодулин активирует ионные каналы (например, почечный внешний медуллярный калиевый канал, переходный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства V член 5 и переходный рецепторный потенциал меластатин 6 (TRPM6)) и котранспортеры (например, Na, K, 2Cl котранспортер (NKCC2) и натрий-хлоридный котранспортер (NCC)) в толстом восходящем отделе петли Генле и в дистальном извитом канальце [10]. В физиологических условиях уромодулин защищает почку от образования кристаллов оксалата кальция [11]. Уромодулин защищает мочевые пути от инфекции. Предполагается, что механизм этой защиты — конкурентное взаимодействие с фимбриями типа I *Escherichia coli* и последующее связывание микроорганизма с уроплакинами (белками, выстилающими

клетки мочевого пузыря и выполняющими защитную функцию) [12].

Уромодулин рассматривается в качестве перспективного маркера количества интактных клеток канальцев, отражая реальную почечную массу в большей степени, чем клубочковая фильтрация. Доказана роль уромодулина как наиболее раннего маркера поражения почек. Это приобретает особую значимость при тех видах нефропатий, которые сопровождаются гиперфильтрацией — ранние стадии диабетической нефропатии, ожирение, артериальная гипертензия. Основные доступные в настоящее время маркеры функции почек (креатинин, цистатин С) отражают скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и, таким образом, могут давать ложно нормальные результаты. Кроме того, саркопения — уменьшение мышечной массы как источника креатина, предшественника креатинина, может существенно искажать данные, полученные при определении СКФ по креатинину [13]. В настоящее время наиболее перспективным альтернативным маркером функции почек является уромодулин. Сниженная мочевая и сывороточная концентрация уромодулина была выявлена у пациентов с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией [14].

Кальцевый нефролитиаз — мультифакторная патология с полигенным наследованием. Осаждение оксалата кальция на бляшке Рэндалла на поверхности сосочка может вызвать идиопатические оксалатно-кальцевые камни. Бляшка Рэндалла — это отложение гидроксиапатита в интерстиции мозгового мозга почки, которое напоминает кальцификацию мягких тканей. Наоборот, кальций-фосфатные камни могут развиваться из кристаллических отложений, расположенных на протоке Беллини. Среди многочисленных генов, кодирующих белки, предотвращающие осаждение солей кальция, присутствует ген *UMOD*. Полиморфизмы в этих генах могут predisполагать к кальций-оксалатным и -фосфатным камням, увеличивая риск осаждения фосфата кальция в жидкости канальцев [15].

ТХБ как ингибитор кристаллизации функционирует в содружестве с остепонтином. В эксперименте 10% мышей, лишенных остепонтина (OPN), и 14,3% мышей, лишенных ТХБ, самопроизвольно образуют интерстициальные отложения фосфата кальция в почечных сосочках. Отсутствие обоих белков вызывает почечную кристаллизацию у 39,3% двойных нулевых мышей. Эти данные доказывают, что остепонтин и ТХБ — мощные и функционально синергические ингибиторы кристаллизации фосфата кальция и оксалата кальция *in vivo* и позволяют предположить, что дефекты в любой из этих молекул могут способствовать почечному

кальцинозу и камнеобразованию [16]. Однако фенотипические проявления мутаций *UMOD* не ограничиваются усилением кристаллизации.

Новый интерес к уромодулину был вызван идентификацией мутаций уромодулина как причин развития отдельной группы заболеваний. Ауто-сомно-доминантное тубулоинтерстициальное заболевание почек (АДТБП) является признанной причиной терминальной стадии заболевания почек. АДТБП считается редким генетически детерминированным заболеванием, основные варианты которого вызваны мутациями генов уромодулина (АДТБП-*UMOD*), муцина-1 (АДТБП-*MUC1*), ренина (АДТБП-*REN*) и гепатоцитарного нуклеарного фактора транскрипции 1-бета (АДТБП-*HNFB*). Наиболее часто диагностируется *ADTKD-UMOD* (*UMOD* — хромосомный локус 16p2). Мутации *UMOD*, наследующиеся по ауто-сомно-доминантному типу, связаны со значительным уменьшением секреции уромодулина в просвет канальца и неизбежно приводят к формированию тубулоинтерстициальных поражений почек [17]. Предполагают, что мутации *UMOD* нарушают созревание и интраэпителиальный транспорт уромодулина, что, в свою очередь, приводит к его задержке в эндоплазматическом ретикулуме, снижая его экспрессию на плазматических мембранах и секрецию в просвет канальца [18]. Одна из гипотез патогенеза тубулоинтерстициальных нефропатий: в основе заболеваний, вызванных мутацией *UMOD*, лежит преждевременная внутриклеточная полимеризация ТХБ [19].

Тремя клиническими проявлениями патологии почек, связанными с уромодулином (АДТБП-*UMOD*), являются семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия типа 1 (OMIM 162000), медулярная кистозная болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) и гломерулярная кистозная болезнь почек (OMIM 609886) [17]. Ранее считалось, что это «взрослые болезни», теперь признано, что они также могут проявляться в детстве и даже в младенчестве. Общими характеристиками всех трех заболеваний являются ауто-сомно-доминантное наследование, ничем не примечательный осадок мочи и медленное прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности. Они часто связаны с гиперурикемией и подагрой. Эти заболевания, по-видимому, являются результатом неспособности мутанта уромодулина быть включенным в апикальную ресничку, что позволяет отнести АДТБП-*UMOD* в категорию «цилиопатий» [20].

Накапливаются данные о связи уровня уромодулина как в моче, так и в крови с биомаркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний, общей и сердечно-сосудистой смертностью [21]. Нарушение регуляции секреции уромодулина и его накопления в клетках восходящей части петли Генле могут силь-

но влиять на обработку соли и регуляцию артериального давления при гипертонии. Механизмы влияния уромодулина на артериальное давление могут быть напрямую связаны с такими компонентами клеток восходящей части петли Генле, как $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ — котранспортер, почечный наружный мозговой калиевый канал, рецептор, чувствительный к кальцию, фактор некроза опухоли- α , ядерный фактор гепатоцитов 1β , а также иметь косвенное влияние через клаудины и трансцеллюлярный транспорт катионов, рецепторы ангиотензина II и простагландины [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участие уромодулина в физиологических и патологических процессах нуждается в дальнейших исследованиях. Безусловно, ТХБ является важнейшим компонентом защиты почек от избыточного образования кристаллов. Доказана его роль в предотвращении инфекции мочевых путей. Уромодулин — признанный ранний маркер поражения почечной паренхимы. Остается неясным физиологическое значение сывороточного уромодулина. Предстоит расшифровать его роль в регуляции артериального давления. Необходимы дополнительные исследования возрастных колебаний экскреции уромодулина. Неизвестно, каков вклад мутаций *UMOD* в участвовавшее образование почечных конкрементов у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- George S. Reusz, Adam Hosszu, Eva Kis. Evaluation of a child with suspected nephrolithiasis Curr Opin Pediatr. 2020; 32(2): 265–72. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000880.
- Ward J.B., Feinstein L, Pierce C. et al. Pediatric urinary stone disease in the United States: the urologic diseases in America project. Urology. 2019; 129: 180.
- Alfandary H., Haskin O., Davidovits M. et al. Increasing prevalence of nephrolithiasis in association with increased body mass index in children: a population based study. J Urol. 2018; 199: 1044.
- Шкодкин С.В., Батищев С.А., Невский А.А. и др. Современные представления о эпидемиологии и патогенезе уролитиаза. Научный результат. Медицина и фармация. 2016; 2(4): 4–12. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-4-12. <http://rmedicine.ru/journal/article/863/>.
- Visith Thongboonkerd Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research. Cells. 2019; 8(9): 1076. DOI: 10.3390/cells8091076.
- Мочекаменная болезнь у детей. Клинические рекомендации. Год утверждения: 2016. ID: KP374. URL: Профессиональные ассоциации. Союз педиатров России.
- Jodi Smith Kidney stones in children: epidemiology and risk factors. 2020.
- Смирнова Н.Н., Сергеева К.М., Ключко Л.А. Особенности клинических проявлений мочекаменной болезни у детей. Тезисы 2-й Российской научной конференции. Педиатрия из XIX в XXI век. 2010; 56–7.
- Jacqueline Gosink Uromodulin. A new dawn for an old biomarker. Euroimmun AG, Luebeck, Germany. 2020.
- Matthias T.F. Wolf, Jing Zhang, Mingzhu Nie Uromodulin in mineral metabolism. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019; 28(5): 481–9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000522.
- Lan Mo, Hong-Ying Huang, Xin-Hua Zhu et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. Kidney Int. 2004; 66(3): 1159–66. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x.
- Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и почки. Нефрология. 2020; 24(1): 22–38.
- Stangl M.K., Böcker W., Chubanov V. et al. Sarcopenia — endocrinological and neurological aspects. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2019; 8–22. DOI: 10.1055/a-0672-1007.
- Prajczar S. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. Nephrol Dial Transplant. 2010; 6: 1896–1903.
- Teresa Arcidiacono, Alessandra Mingione, Lorenza Macrina, Francesca Pivari et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. Am J Nephrol. 2014; 40(6): 499–506. DOI: 10.1159/000369833.
- Lan Mo, Lucy Liaw, Andrew P. Evan et al. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. Am J Physiol Renal Physiol. 2007; 293(6): F1935–43. DOI: 10.1152/ajprenal.00383.2007.
- Каюков И.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Смирнов А.В. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. Нефрология. 2018; 22(6): 9–22. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22.
- Iorenber F.M., Vehaskari V.M. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. Pediatr Nephrol. 2014; 29(7): 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
- Andrew P. Stewart, Richard N. Sandford, Fiona E. Karet Frankl, J Michael Edwardson. Pathogenic uromodulin mutations result in premature intracellular polymerization. FEBS Lett. 2015; 589(1): 89–93. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.11.029.
- Franca M. Iorenber, V Matti Vehaskari. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. Pediatr Nephrol. 2014; 29: 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
- Delgado G.E., Kleber M.E., Schrnagl H. et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. J Am Soc Nephrol. 2017; 28(7): 2202–10. DOI: 10.1681/asn.2016111162.

22. Boder P., Mary S., Mark P.B. et al. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J Hypertens.* 2021; 39(8): 1490–1504. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002861.

REFERENCES

1. George S. Reusz, Adam Hosszu, Eva Kis. Evaluation of a child with suspected nephrolithiasis *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(2): 265–72. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000880.
2. Ward J.B., Feinstein L, Pierce C. et al. pediatric urinary stone disease in the United States: the urologic diseases in America project. *Urology.* 2019; 129: 180.
3. Alfandary H., Haskin O., Davidovits M. et al. Increasing prevalence of nephrolithiasis in association with increased body mass index in children: a population based study. *J Urol.* 2018; 199: 1044.
4. Shkodkin S.V., Batishchev S.A., Nevskiy A.A. i dr. Sovremennyye predstavleniya o epidemiologii i patogeneze urolitiya. [Modern ideas about the epidemiology and pathogenesis of urolithiasis]. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya.* 2016; 2(4): 4–12. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-4-12. <http://rrmedicine.ru/journal/article/863/>. (in Russian).
5. Visith Thongboonkerd Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research. *Cells.* 2019; 8(9): 1076. DOI: 10.3390/cells8091076.
6. Mochekamennaya bolezn' u detey. [Urolithiasis in children]. *Klinicheskiye rekomendatsii. God utverzheniya: 2016 ID: KR374. URL: Professional'nyye assotsiatsii. Soyuz pediatrov Rossii.* (in Russian).
7. Jodi Smith Kidney stones in children: epidemiology and risk factors. 2020.
8. Smirnova N.N., Sergeyeva K.M., Klochko L.A. Osobenosti klinicheskikh proyavleniy mochekamennoy bolezn' u detey. [Features of clinical manifestations of urolithiasis in children]. *Tezisy 2-oy Rossiyskoy nauchnoy konferentsii. Pediatriya iz XIX v XXI vek.* 2010; 56–7. (in Russian).
9. Jacqueline Gosink Uromodulin. A new dawn for an old biomarker. *Euroimmun AG, Luebeck, Germany.* 2020.
10. Matthias T.F. Wolf, Jing Zhang, Mingzhu Nie. Uromodulin in mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019; 28(5): 481–9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000522.
11. Lan Mo, Hong-Ying Huang, Xin-Hua Zhu et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int.* 2004; 66(3): 1159–66. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x.
12. Khasun M., Orlova S.A., Kayukov I.G. i dr. Uromodulin i pochki. [Uromodulin and kidneys]. *Nefrologiya.* 2020; 24(1): 22–38. (in Russian).
13. Stangl M.K., Böcker W., Chubanov V. et al. Sarcopenia — endocrinological and neurological aspects. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabete.* 2019; 8–22. DOI: 10.1055/a-0672-1007.
14. Prajczek S. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 6: 1896–1903.
15. Teresa Arcidiacono, Alessandra Mingione, Lorenza Macrina, Francesca Pivari et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol.* 2014; 40(6): 499–506. DOI: 10.1159/000369833.
16. Lan Mo, Lucy Liaw, Andrew P. Evan et al. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293(6): F1935–43. DOI: 10.1152/ajprenal.00383.2007.
17. Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Beresneva O.N., Smirnov A.V. Autosomno-dominantnaya tubulointerstitsial'naya bolezn' pochk. [Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease]. *Nefrologiya.* 2018; 22(6): 9–22. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22. (in Russian).
18. Iorembor F.M., Vehaskari V.M. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(7): 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
19. Andrew P. Stewart, Richard N. Sandford, Fiona E. Karet Frankl, J. Michael Edwardson. Pathogenic uromodulin mutations result in premature intracellular polymerization. *FEBS Lett.* 2015; 589(1): 89–93. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.11.029.
20. Franca M. Iorembor, V. Matti Vehaskari Uromodulin: old friend with new roles in health and disease *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 1151–8. DOI: 10.1007/s00467-013-2563-z.
21. Delgado G.E., Kleber M.E., Scharnagl H. et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(7): 2202–10. DOI: 10.1681/asn.2016111162.
22. Boder P., Mary S., Mark P.B. et al. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J Hypertens.* 2021; 39(8): 1490–1504. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002861.

УДК 616.98+616.993.1/995.132-022-085+576+615.284+615.065+615.9+615.322

ЛЯМБЛИОЗ У ДЕТЕЙ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

© Валерия Павловна Новикова, Анна Александровна Белова

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

Контактная информация:

Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии», НИЦ СПбГПМУ.

E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

Поступила: 20.10.2021**Одобрена: 23.12.2021****Принята к печати: 07.02.2022**

Резюме: Лямблиоз считается одной из наиболее распространенных протозойных инвазий человека во всем мире. Возбудителем является жгутиковый кишечный паразит под названием *Giardia lamblia* (синонимы *G. duodenalis*, *G. intestinalis*). Проблема лечения лямблиоза не только чрезвычайно актуальна, но и сложна. Лямблиоз следует лечить не только для предотвращения возможных патофизиологических изменений у инфицированных лиц, но и для профилактики последствий заболевания и прерывания эпидемиологической цепи инвазии. На сегодняшний день не существует эффективной и безопасной вакцины для профилактики лямблиоза. Лучшим выбором для лечения считается химиотерапия синтетическими препаратами. В этой статье мы рассмотрели наиболее известные антипаразитарные препараты, такие как метронидазол, тинидазол, албендазол, группа нитрофуранов и т.д. Известно, что большинство синтетических препаратов имеют ряд побочных эффектов: тошнота, головная боль, головокружение, металлический привкус во рту, пожелтение кожи и повышение уровня ферментов печени. Использование двух препаратов одновременно усиливает токсичность лечения. В последние годы ведется поиск и открытие новых альтернативных противопаразитарных препаратов с высокой эффективностью, а также минимальной токсичностью.

Ключевые слова: дети; лямблиоз; лечение; противолямблиозные препараты; метронидазол; тинидазол; орнидазол; албендазол; мебендазол; нифурател; паромомицин; хинакрин.

GIARDIASIS IN CHILDREN. CURRENT PROBLEMS OF TREATMENT

© Valeria P. Novikova, Anna A. Belova

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

Contact information:

Valeria P. Novikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, Head of the Laboratory "Medical and Social Problems in Pediatrics", SRC SPbSPMU.

E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

Received: 20.10.2021**Revised: 23.12.2021****Accepted: 07.02.2022**

Summary: Giardiasis is considered one of the most common protozoan human invasions worldwide. Causative agent is an intestinal parasite called *Giardia lamblia*. The problem of the treatment of Giardiasis is not only extremely relevant, but also complex. Giardiasis should not be treated only to prevent possible pathophysiological changes in infected persons, but also to prevent the consequences of the disease and interrupt the epidemiological chain of invasions. To date, there is no effective and safe vaccine for the prevention of giardiasis. The best choice for treatment is considered to be chemotherapy with synthetic drugs. In this article we have considered the best-known antiparasitic drugs such as metronidazole, tinidazole, albendazole, nitrofurane group, etc. Most synthetic drugs are known to have a number of side effects: nausea, headache, dizziness, metallic taste in the mouth, yellowing of the skin, and increased levels of liver enzymes. The use of both drugs increases the toxicity of the treatment. In recent years, new alternative antiparasitic drugs have been identified and discovered with high efficacy as well as minimal toxicity.

Key words: children; giardiasis; treatment; giardical drugs; metronidazole; tinidazole; ornidazole; albendazole; mebendazole; nifuratel; paromomycin; quinacrine.

ВВЕДЕНИЕ

Лямблиоз считается одной из наиболее распространенных протозойных инвазий человека во всем мире; он вызван жгутиковым кишечным паразитом

под названием *Giardia lamblia* (синонимы *G. duodenalis*, *G. intestinalis*) [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сообщается о более чем 200 миллионах случаев лямблиоза, ко-

торые диагностируются во всем мире каждый год [1]. Уровень инфицирования у бессимптомных людей варьирует от 8 до 30% в развивающихся странах, в то время как в промышленно развитых странах коэффициент распространенности составляет 1–8% [3]. Согласно данным, опубликованным в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», показатели заболеваемости за последний год составили 13,06 на 100 тыс. населения [4]. Люди, особенно дети, обычно заражаются фекально-оральным путем через прямое или косвенное попадание цист паразита в воду и пищу. Инкубационный период колеблется от 9 до 15 дней после проглатывания цист [5]. Симптомы лямблиоза варьируют от полного отсутствия до острой водянистой диареи, тошноты, боли в эпигастрии и потери веса [6, 7]. Проблема лечения лямблиоза не только чрезвычайно актуальна, но и сложна. Во-первых, основываясь на том, что лямблиоз — это самоэлиминирующаяся инвазия, некоторые доктора предлагают ее не лечить. Это противоречит мнениям зарубежных и отечественных исследователей и рекомендации ВОЗ. Лямблиоз следует лечить для предотвращения возможных патофизиологических изменений у инфицированных лиц, для профилактики последствий заболевания и для прерывания эпидемиологической цепи инвазии [8]. На сегодняшний день рекомендации Министерства здравоохранения РФ по лечению лямблиоза, протоколы и стандарты оказания помощи при лямблиозе отсутствуют, а Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей, принятый на XX конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ 19–21 марта 2013 года [9, 10], требует пересмотра в связи с изменениями в регистрации ряда препаратов и официальных инструкций к ним.

Поскольку не существует эффективной и безопасной вакцины для профилактики лямблиоза, химиотерапия синтетическими препаратами во всем мире сейчас считается лучшим выбором для лечения [11]. Рассмотрим наиболее известные антипаразитарные препараты.

ГРУППА НИТРОИМИДАЗОЛОВ

Нитроимидазолы — синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы — метронидазол — был разрешен для медицинского применения в 1960 году. В последующем были созданы тинидазол, орнидазол, секнидазол и др.

Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные

восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание. Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов, как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B. fragilis*), клостридий (включая *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, *G. vaginalis*. Устойчивым является *P. acnes*. К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *L. intestinalis*, *E. coli*, *Leishmania* spp.), а также *H. pylori*.

При приеме внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80% и не зависит от пищи. Нитроимидазолы распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ (создавая высокие концентрации в СМЖ и в ткани мозга) и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко, активно секретируются со слюной и желудочным соком. Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Медленно выводятся из организма, с мочой — 60–80% принятой дозы, примерно 20% в неизменном виде, с калом — до 15%. При повторных введениях возможна кумуляция. При почечной недостаточности период полувыведения нитроимидазолов не изменяется [12].

Метронидазол — противомикробное и противопрозоное средство. Производные нитроимидазола. Препарат горький на вкус, хорошо всасывается при пероральном введении. Максимальная концентрация препарата создается в крови через 3 часа. Биодоступность составляет 100%, период полувыведения из плазмы — 8–10 ч. Около 10% препарата связывается с белками плазмы. Выводится почками, а также с желчью и калом, при этом 15–58% вещества экскретируется в неизменном виде, а остальная часть в форме метаболитов. При назначении больших доз они могут окрашивать мочу в темный красноватый цвет. Метронидазол остается препаратом выбора при лечении анаэробных инфекций как паразитарных, так и бактериальных, с момента его разработки в 1959 году. В отличие от большинства других противомикробных препаратов, он обладает плеiotропным способом действия и вступает в реакцию с большим количеством молекул. Показатели резистентности среди патогенов, обработанных метронидазолом, остаются низкими до сегодняшнего дня. Тем не менее резистентность метронидазола все же встречается, и для лечения некоторых патогенов, особенно *Helicobacter pylori*, метронидазол стал почти бесполезным в некоторых частях мира. Для лечения лямблиоза во всем мире в настоящее время метронидазол является терапией первого выбора.

Для лечения лямблиоза используют метронидазол в таблетках по 250 и 500 мг. Взрослым — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней. Детям до 1 года — по 125 мг/сут, 2–4 лет — по 250 мг/сут, 5–8 лет — по 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 мг/сут (в 2 приема) или по 15 мг/кг в сутки в 3 приема. Курс лечения — 5 дней [13].

С момента создания препарата проведены многочисленные плацебо-контролируемые рандомизированные исследования эффективности и безопасности препарата. В 2010 году S. S.-Mohammadi и соавторами был проведен метаанализ публикаций по эффективности метронидазола в лечении лямблиоза. В работе оценивались результаты 8 рандомизированных клинических испытаний (РКИ), в которых участвовало 900 человек. Метронидазол использовался в дозе 250 мг 3 раза в день у взрослых, и из расчета 15 мг/кг в день у детей трехкратно в течение 5–7 дней. Данное исследование выявило, что эффективность метронидазола составляет 97% [14]. Ряд более современных метаанализов показывают аналогичные данные [15, 16]. Многолетние исследования установили, что частота побочных явлений при лечении лямблиоза метронидазолом составляет от 15 до 30%. Часто развивается тошнота, рвота, анорексия, болезненность в области живота, металлический привкус во рту. Реже наблюдаются головные боли, головокружение, онемение конечностей, боли в суставах, мышцах, уртикарная сыпь, зуд и гиперемия кожи, возможно развитие стоматитов, гингивитов, циститов. Редким осложнением является развитие периферической нейропатии и судорог. Прием метронидазола может спровоцировать развитие тетурамоподобных реакций у лиц, употребляющих алкоголь [14–16].

Тинидазол имеет структурное сходство с метронидазолом. Являясь высоколипофильным препаратом, проникает внутрь клеток-возбудителей, где восстанавливается нитроредуктазой, угнетает синтез и повреждает структуру ДНК. Абсорбция — высокая, биодоступность — около 100%. Плохо связывается с белками плазмы крови, поэтому присутствует в крови на 88% в свободном состоянии, обеспечивающем высокую активность. Период полувыведения ($T_{1/2}$) — 12–14 ч. Выпускается в таблетках по 500 мг. При лямблиозе взрослым назначают по 2 г однократно; детям — 50–75 мг/кг массы тела (не более 2 г). Согласно официальной инструкции в РЛС, не рекомендуется детям до 12 лет [17]. Дж.М. Ордоньес-Мена и соавторы отобрали все РКИ, включенные в систематические обзоры, и экспертные обзоры всех методов лечения лямблиоза, опубликованные до 2016 года, и провели оценку эффективности и частоту побочных эффектов. Было оценено 50 опубликованных систематических обзоров, проанализированы данные по 6714 пациентам,

18 методам лечения и 42 сравнениям лечения. Тинидазол ассоциировался с наиболее эффективным антилямблиозным эффектом, чем метронидазол (относительный риск (ОР) 1,23; 95% ДИ 1,12–1,35) и альбендазол (ОР 1,35; 95% ДИ 1,21–1,50). Было показано, что тинидазол переносится несколько лучше, чем метронидазол, но имеет сходные с ним побочные эффекты. Возможно небольшое и обратимое увеличение концентрации печеночных ферментов и билирубина в крови, а также преходящая лейкопения и нейтропения. У некоторых больных лямблиозом после лечения наблюдается незначительное увеличение числа эозинофилов по сравнению с исходным. Принимая во внимание клиническую эффективность, побочные эффекты и количество доказательств, был сделан вывод, что однократная доза тинидазола является лучшим доступным методом лечения лямблиоза как при явном, так и бессимптомном течении инвазии у детей и взрослых [18]. Метаанализ семи РКИ, в которых приняли участие 1046 детей на Кубе, также признал тинидазол наиболее эффективным противолямблиозным средством [19].

Орнидазол — сходный с метронидазолом препарат. После перорального применения препарат хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность достигает 90%. Связь с белками плазмы — 13%. Пик концентрации активного вещества в плазме крови (TC_{max}) отмечается спустя 3 ч после приема препарата. 85% препарата выделяется в течение первых 5 суток после приема (63% с мочой и 22% с фекалиями, 4% выводится с почками в неизмененном состоянии).

Выпускается в таблетках по 500 мг. При лямблиозе назначают взрослым и детям с массой тела более 35 кг — внутрь, по 1,5 г (3 таблетки) однократно вечером; детям с массой тела 20–35 кг — 40 мг/кг один раз в сутки. Продолжительность лечения — 1–2 дня. Препарат не рекомендуется детям до трех лет и при массе тела до 20 кг [20].

Турецкими авторами проведено исследование 175 детей с верифицированным лямблиозом в возрасте от 2 до 15 лет. Лечение орнидазолом было значительно более эффективным, чем лечение метронидазолом. Ни у кого из пациентов не было выявлено серьезных побочных эффектов, клинические симптомы исчезли у всех.

В целом же побочные эффекты встречаются примерно у 15% пациентов: отмечают нейротоксичность, проявляющуюся головокружениями, мигальгиями, иногда развиваются тошнота и рвота [21].

Секнидазол — также противомикробное и противопрозоидное средство, синтетическое производное нитроимидазола. После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), биодоступность составляет 80%. Метаболизируется в

печени. Максимальная концентрация после однократного приема внутрь 2 г достигается через 4 ч. Медленно выводится из организма, в основном с мочой: около 50% принятой дозы экскретируется за 120 ч. Выделяется с грудным молоком, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Секнидазол выпускается в микрогранулах для приготовления раствора для приема внутрь, в 1 саше — 500 мг. Назначают однократно взрослым 2 г, детям 30 мг/кг [22].

Винай Пасупулетти и соавт. в 2013 году провели всесторонний поиск литературы в PubMed-Medline, Scopus, Web of Science и Кокрейновской библиотеке для РКИ, оценивающих эффективность 5-НИ по сравнению с контролем (плацебо или активное лечение) при лямблиозе. Было включено 30 РКИ (n=3930). Показано, что частота ответа на метронидазол, тинидазол и секнидазол были сходными (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09, p=0,01; ОР 1,32, 95% ДИ 1,10–1,59, p=0,003; и ОР 1,18, 95% ДИ 0,93–1,449, p=0,18 соответственно). Авторы также отметили, что исследования, изучающие эффективность 5-нитроимидазолов в лечении лямблиоза, очень гетерогенны. Не найдено ни одного исследования, в котором эффективность секнидазола сравнивалась с плацебо. Это не позволяет авторам рекомендовать данный препарат для лечения [23]. Побочные действия: нарушение пищеварения, тошнота, боль в области желудка, металлический привкус во рту, глоссит, стоматит, лейкопения, крапивница; редко — головокружение, нарушение координации движений, атаксия, парестезия, полинейропатия. Как для большинства 5-нитроимидазолов, противопоказанием к применению являются заболевания нервной системы, патологические изменения формулы крови, беременность, кормление грудью [22, 23].

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Бензимидазолы применяются в медицинской практике для лечения заболеваний, обусловленных грибами, бактериями, простейшими и другими возбудителями. У этих веществ обнаружено противовирусное, антигельминтное и антибактериальное действие, в том числе против штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и *Helicobacter pylori*. Среди бензимидазолов найдены также антидиабетические и противоопухолевые препараты. Столь широкий спектр биологического действия производных бензимидазола объясняется их высокой основностью, способностью координироваться с белковыми субстратами, структурным подобием с пуриновыми нуклеотидами. Соединения этой группы обладают весьма специфическим антипаразитарным действием и безопаснее для человека, чем традиционно применяемые нитроимидазолы. Для лечения лямблиоза рекомендованы бензимидазолы альбендазол и мебендазол. Оба препарата относительно

нерастворимы в воде и большинстве органических растворителей и плохо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, если их не вводить с пищей с высоким содержанием жиров. Абсорбция пероральных альбендазола и мебендазола в кишечнике человека составляет около 1–5%. Предполагается, что эти препараты действуют непосредственно на люминальных паразитов в желудочно-кишечном тракте, и после первого прохождения через стенку кишечника и печень их метаболиты становятся активными против паразитов во внутренних органах и тканях. Рост *in vitro* *Giardia* spp. оказался очень чувствительным к альбендазолу и мебендазолу, активность которых в 30–50 раз выше, чем у метронидазола, хинакрин или тинидазола. Бензимидазолы обычно хорошо переносятся. К побочным эффектам, о которых сообщалось, относятся тошнота, рвота, диарея и боль в животе [12].

Альбендазол

Альбендазол, метил [5-(пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] карбамат, представляет собой антипаразитарный агент широкого спектра действия, впервые представленный в 1975 году для лечения печеночных сосальщиков, ленточных червей, нематод легких и желудочно-кишечного тракта у овец и крупного рогатого скота. В 1982 году он был одобрен для использования у людей. Альбендазол является перспективным препаратом для лечения лямблиоза, особенно при его сочетании с гельминтозами. Альбендазол и его метаболиты проникают в разные участки трофозоитов лямблий. Альбендазол повреждает цитоскелетные элементы вентрального диска *G. duodenalis*, что приводит к потере его способности прилипать к ворсинкам кишечника и получать питательные вещества. Среди пяти метаболитов альбендазола, обнаруживаемых в моче человека, основным метаболитом, ответственным за глистогонную активность, является альбендазола сульфоксид. Альбендазола сульфоксид на 70% связывается с белками плазмы и широко распределяется в различных органах. Он определяется в моче, желчи, печени, ЦНС, стенках кист. Незначительная часть препарата выводится желчью. Стандартная дозировка альбендазола при лечении лямблиоза у детей старшего возраста и взрослых составляет 400 мг в сутки в течение 5 дней, доза у детей составляет 15 мг/кг массы тела в сутки в течение 5–7 дней. Альбендазол эффективен при лечении резистентных к метронидазолу штаммов лямблий. Альбендазол 400 мг для взрослых и 10 мг/кг для детей, разовая доза в течение 5 дней, показывает эффективность 83–96%, тогда как более короткая продолжительность менее эффективна [24]. Одно из ранних исследований клинического применения альбендазола (200–500 мг в день в течение

3 дней для взрослых и 100 мг в день в течение 3 дней для детей) у пациентов с лямблиозом показало хорошие результаты. Более того, у детей, инфицированных *G. duodenalis*, лечение одной дозой альбендазола (600–800 мг) вызывало 62,1–74,6% излеченности, тогда как многократные дозы альбендазола (400 мг в день в течение 3 или 5 дней) давали более высокие эффекты (81,0–94,8%). В настоящее время рекомендуемая доза альбендазола при лямблиозе составляет 400 мг в сутки в течение 5 дней для взрослых или 10 мг/кг в сутки в течение 5 дней для детей. Синергетические эффекты были получены при комбинированном применении альбендазола и метронидазола, а также альбендазола и секнидазола при лечении пациентов, у которых традиционные методы лечения оказались неэффективными. Однако использование субоптимальных доз альбендазола может объяснить рост распространенности лямблиоза в некоторых регионах и развитие лекарственной устойчивости [25].

В 2010 году S. S.-Mohammadi и соавт. был проведен метаанализ публикаций по эффективности метронидазола и альбендазола в лечении лямблиоза. В работе оценивались результаты 8 РКИ, в которых участвовало 900 человек. Альбендазол использовался однократно в дозе 400 мг/сутки в течение 5 суток, а метронидазол в дозе 250 мг — 3 раза в день у взрослых, и из расчета 15 мг/кг в день у детей троекратно в течение 5–7 дней.

Данное исследование выявило, что альбендазол и метронидазол обладают одинаковой эффективностью при лечении лямблиоза, альбендазол обладает более низким риском развития побочных эффектов при его приеме в сравнении с метронидазолом, и кроме того, высокая противогельминтная активность препарата позволяет успешно использовать его в случаях смешанных инвазий [14].

Мебендазол — метиловый эфир (5-бензоил-1*n*-бензимидазол-2-ил) карбаминовой кислоты. По механизму действия схож с альбендазолом. Антигельминтное лекарственное средство широкого спектра действия, наиболее эффективен в отношении *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella nelsoni*. Вызывая необратимое нарушение утилизации глюкозы, истощает запасы гликогена в тканях гельминтов, препятствует синтезу клеточного тубулина, а также тормозит синтез АТФ. Официальная инструкция в РЛС не включает препарат в список антипаразитарных средств [26].

Тем не менее о терапевтическом эффекте (40%) мебендазола (200 мг в день в течение 3 дней) про-

тив инфекции *G. lamblia* у человека впервые сообщили Hutchison и соавт. в 1975 году. Позже была использована более высокая доза мебендазола (600 мг в день в течение 3 или 5 дней), и 38 из 40 пациентов (26 были в возрасте до 12 лет) были вылечены (95%). Мебендазол (600 мг в день в течение 5 дней) не был эффективен для лечения лямблиоза у взрослых пациентов. Об эффективности мебендазола сообщалось в другом исследовании; 21 (91,3%) из 23 пациентов, получавших мебендазол (600 мг в день в течение 5 дней), вылечились, тогда как 18 (85,7%) из 21 пациента, получавшего метронидазол (600 мг в день в течение 5 дней), избавились от инфекции. В целом же, по данным РКИ, эффективность мебендазола сильно различается (14–95%) как при приеме однократной дозы, так и при дозировке 200 мг 3 раза в сутки до 7 дней. Вероятно, что взрослым пациентам может потребоваться более высокая доза мебендазола [25].

НИТРОФУРАНЫ

Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенных для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекции. Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*. Малочувствительны энтерококки. Устойчивы *P. aeruginosa*, большинство штаммов протей, серрации, провиденции, ацинетобактера. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. Нитрофураны нарушают процессы клеточного дыхания микроорганизмов, подавляют цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), а также угнетают иные биохимические процессы микроорганизмов, в результате чего происходит разрушение их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. В отличие от многих других противомикробных лекарственных средств они не только не угнетают, а даже активируют иммунную систему организма (повышают титр комплемента и

способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы). Хорошо абсорбируется при пероральном введении. Быстро и интенсивно метаболизируется в основном в печени с образованием фармакологически неактивного метаболита (аминопроизводное). Выводится в основном почками (65%), небольшие количества обнаруживаются в фекалиях, где достигаются терапевтические концентрации в отношении возбудителей кишечных инфекций. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов [12].

Нифурател — производное 5-нитрофурана. В химической формуле нифуратела имеется тиоэфирная группа, благодаря которой существенно расширяется спектр противомикробного и противопаразитарного действия препарата и не вырабатывается устойчивости к нему. Механизм действия нифуратела заключается в блокировании ряда энзимных цепочек и ингибировании синтеза белка в рибосомах на самых ранних этапах трансляции (в отличие от других антибактериальных средств, действующих на белковый синтез). Эта особенность его механизма действия препятствует появлению устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной резистентности к антибиотикам. Биодоступность препарата превышает 95%, терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8–10 ч. Период полувыведения препарата достаточно велик, что позволяет применять нифурател 2 раза в день. При приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Проникает через ГЭБ и ГПБ, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени и мышечной ткани. Полностью выводится из организма почками (30–50% в неизмененном виде), оказывая сильное антибактериальное действие в мочевыводящем тракте. Для лечения лямблиоза взрослым назначается по 2 таблетки (400 мг) 2–3 раза в день в течение 7 дней. Детям старше 3 лет и с массой тела более 20 кг рекомендуемая разовая доза по 15 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней. Нифурател малотоксичен, не имеет тератогенного и канцерогенного эффекта, что позволяет применять его для лечения детей и беременных. В качестве побочных эффектов в редких случаях может отмечаться ощущение дискомфорта в ЖКТ и редко — аллергические высыпания. Часто побочных эффектов не превышает 2%.

Несмотря на присутствие публикаций, в которых нифурател применяли у детей с двухмесячного возраста, современная официальная инструкция не рекомендует препарат детям до 3 лет и при массе менее 20 кг [27].

РКИ по оценке эффективности и безопасности нифуратела не обнаружено. Отечественными исследователями оценено воздействие на микробиоценоз кишечника препарата нифурател у 38 детей

с лямблиозной инвазией на основании результатов паразитологического (обнаружение цист лямблий), иммунологического (выявление антигена и секреторного IgA) и микробиологического методов исследования проб фекалий. Результаты исследования показали высокую клиническую и паразитологическую эффективность препарата: антиген лямблий не определяется уже после 4-го дня, а цисты лямблий в пробах фекалий не обнаруживаются с 3-го дня терапии. Выявлено, что нифурател оказывает санирующий эффект в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры и не подавляет облигатную флору кишечника. Эффективность при лечении лямблиоза составила 96–98% [28].

Фуразолидон — желтый или зеленовато-желтый порошок слабогорького вкуса. Это пролекарство, которое высвобождает повреждающие интермедиаты при восстановлении его нитрогруппы. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, *Trichomonas* spp., *Giardia lamblia*. Наиболее чувствительны к фуразолидону *Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*. Фуразолидон выпускается в таблетках по 50 мг. Взрослым назначают по 100 мг 4 раза в день, детям от 3 лет — в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (суточную дозу распределяют на 3–4 приема). Курс — 7 дней. Побочные явления — тошнота, рвота, аллергические реакции в виде кожных поражений. Препарат противопоказан при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD) и новорожденным из-за риска гемолитической анемии [29].

Фуразолидон показал высокую эффективность в исследованиях терапии первой линии, хотя с 1980-х годов не было сообщений о рандомизированных контролируемых исследованиях. E. Quiros-Buelna провел рандомизированное исследование для сравнения эффективности и безопасности фуразолидона и метронидазола в жидкой суспензии для лечения лямблиоза в 1986 году. В исследование было включено 100 детей. Дозы рассчитывались на основе массы тела, лечение длилось 10 дней. Клинический диагноз лямблиоза подтверждался наличием цист лямблии в кале. Статистически значимых различий в эффективности лечения не обнаружено. За исключением одного случая крапивницы, который произошел у пациента, получавшего метронидазол, оба препарата хорошо переносились. В этом исследовании фуразолидон и метронидазол были одинаково безопасны и эффективны при лечении детей с лямблиозом [29].

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды (аминогликозидные аминокислоты) — группа природных и полусинтети-

ческих антибиотиков, сходных по химическому строению, спектру противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и спектру побочных эффектов. Общее название «аминогликозиды» соединения этой группы получили в связи с наличием в молекуле аминсахаридов, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом — гексозой (аминоциклитолом). Гексоза представлена стрептидином (стрептомицин), либо 2-дезоксид-стрептамином (остальные аминогликозиды). Количество остатков аминсахаров у различных аминогликозидов разное. Механизм действия антибиотиков-аминогликозидов связан с необратимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. В отличие от других ингибиторов синтеза белка аминогликозиды оказывают не бактериостатическое, а бактерицидное действие. Аминогликозиды проникают в клетки бактерий путем пассивной диффузии через поры наружной мембраны и путем активного транспорта. Транспорт аминогликозидов через цитоплазматическую мембрану зависит от переноса электронов в дыхательной цепи, этот этап поступления их в клетку, так называемый энергозависимый этап I, является лимитирующим.

Таким образом, аминогликозиды — бактерицидные антибиотики широкого спектра действия с преимущественной эффективностью в отношении аэробной грамотрицательной флоры. Несмотря на то что аминогликозиды имеют большую токсичность по сравнению с другими антибиотиками, они не потеряли своего значения и применяются для лечения тяжелых инфекций. Для лечения лямблиоза используется единственный пероральный аминогликозид — паромомицин [12].

Паромомицин был обнаружен в 1950-х годах среди вторичных метаболитов различных *Streptomyces*, тогда известных как *Streptomyces krestomuceticus*, теперь известных как *Streptomyces rimosus*. Он стал использоваться в медицине с 1960 года.

Медикамент плохо всасывается. Любые препятствия или факторы, нарушающие моторику ЖКТ, могут увеличить абсорбцию препарата из пищеварительного тракта. Кроме того, любое структурное повреждение, такое как поражения или язвы, будет иметь тенденцию к увеличению абсорбции лекарства. Паромомицин используется для лечения ряда паразитарных инфекций, включая амебиаз, лямблиоз, лейшманиоз и инвазию ленточных червей. Паромомицин является препаратом первой линии при лечении амебиаза или лямблиоза во время беременности. В других случаях это, как правило, вариант лечения второй линии. Для лечения лямблиоза используют пероральные таблетки. Он включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, наиболее без-

опасные и эффективные лекарства, необходимые в системе здравоохранения (Всемирная организация здравоохранения (2019)): [hdl: 10665/325771.WHO/MVP/MMP/IAU/2019.06](https://doi.org/10.665/325771.WHO/MVP/MMP/IAU/2019.06). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Рекомендуемые дозы — дети и взрослые: 25–35 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 5–10 суток [31]. В справочнике РЛС отсутствует, хотя это единственный препарат против лямблий, который считается полностью безопасным на ранних сроках беременности, о клинических исследованиях эффективности лечения сообщалось мало. Эффективность аминогликозида паромомицина против *G. lamblia* впервые была изучена в 1989 году. Результаты оценки эффективности препарата сильно варьируют в разных исследованиях, и в одном случае никакого влияния паромомицина на *G. lamblia* не наблюдалось вообще. В контролируемом исследовании, проведенном в 2004 году на Кубе с участием 256 детей, получавших препарат в дозе 35 мг/кг в течение 7 дней, эффективность составила 92% по сравнению с 80% для метронидазола [32]. В то же время небольшая серия случаев в 1962 году с применением 15 мг/кг в день в течение 5 дней показала эффективность только 40% [33]. Общие побочные эффекты при приеме внутрь включают потерю аппетита, тошноту, рвоту, изжогу, боль в животе и диарею. Длительный прием паромомицина увеличивает риск бактериальной или грибковой инфекции [31, 32, 33].

Хинакрин (в некоторых странах известен под генерическим названием мекаприн) — синтетический препарат, проявляющий активность в отношении многих простейших (лямблий (*G. lamblia*), малярийных плазмодиев, амеб (*E. histolytica*), лейшманий, трихомонад) и ленточных гельминтов. Точный механизм его действия на лямблий неизвестен, но в настоящее время данный препарат считается одним из наиболее эффективных средств для лечения лямблиоза, используется как альтернатива нитроимидазолам. Еще одно достоинство хинакрин — низкая стоимость. При приеме внутрь хорошо всасывается и распределяется. Прочно удерживается в тканях. Избирательно накапливается в печени. Концентрация внутри лейкоцитов в 6 раз выше, чем в плазме. Медленно выводится, преимущественно через почки. $T_{1/2}$ — 5 дней. Формы выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г. Взрослым назначают внутрь — 0,1 г каждые 8 ч после еды в течение 5 дней. Повторный курс возможен через 2 недели. Детям внутрь — 6 мг/кг в сутки (не более 0,3 г) в 3 приема после еды в течение 5 дней. В настоящее время за рубежом хинакрин используется только в качестве терапевтического средства второй линии в сочетании с метронидазолом или альбендазолом. В справочнике РЛС лямблиоз не включен в показания к назначению хинакрин [34]. В то же время,

согласно данным зарубежных исследователей, эффективность хинакрин при лямблиозе у взрослых достигает 90%, у детей несколько ниже [16]. Кроме того, два исследования с участием детей, получавших лечение в течение 5 дней, показали 100% эффективность. Однако выявлено, что хинакрин имеет значительное число потенциально серьезных побочных эффектов. В исследовании, сообщаящем об эффективности 77%, большинство неудач лечения у маленьких детей объяснялось сильной рвотой [35]. В исследовании, проведенном на Кубе, сообщалось о 84% эффективности, при этом тошнота, рвота, изменение цвета кожи и головная боль встречались значительно чаще, чем в группе метронидазола [36]. Изменение цвета кожи на желтый — распространенный, но безвредный и самоограничивающийся побочный эффект, в то время как нервно-психические расстройства, варьирующие от беспокойства, кошмаров и бессонницы до судорог и психозов, являются редкими, но опасными осложнениями [37].

Нитазоксанид (препарат не зарегистрирован в России). Нитазоксанид — антипаразитарный и противовирусный препарат широкого спектра действия, используется для лечения различных глистных, протозойных и вирусных инфекций. Показан для лечения инфекции *Cryptosporidium parvum* и *Giardia lamblia* у иммунокомпетентных пациентов, для лечения гриппа. Нитазоксанид имеет *in vitro* противопаразитарную активность и эффективность клинического лечения инфекций, вызванных другими простейшими и гельминтами (например, *Entamoeba histolytica*, *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides*, *Cyclospora cayetanensis*). Имеются сведения о том, что нитазоксанид обладает эффективностью в лечении ряда вирусных инфекций. Взрослым назначают таблетки 500 мг каждые 12 ч в течение 3 дней. Детям 1–3 года: 5 мл (100 мг) суспензии каждые 12 ч в течение 3 дней; 4–11 лет: 10 мл (200 мг) суспензии каждые 12 ч в течение 3 дней. Детям старше 12 лет: таблетки 500 мг каждые 12 ч в течение 3 дней [38]. В общей сложности 110 детей с диареей, вызванной *Giardia lamblia*, были рандомизированы для лечения либо 3-дневным курсом нитазоксанида (100 мг 2 раза в день, возрастной диапазон 2–3 года; 200 мг 2 раза в день, возрастной диапазон 4–11 лет), либо 5-дневным курсом метронидазола (125 мг 2 раза в день, возраст 2–5 лет; 250 мг 2 раза в день, возраст 6–11 лет). Диарея исчезла у 47 детей из 55 (85%) в группе лечения нитазоксанидом до контрольного визита на 7 день, по сравнению с 44 из 55 (80%) в группе метронидазола. В большинстве случаев диарея проходила в течение 4 дней. Авторы заключили, что 3-дневный курс суспензии нитазоксанида так же эффективен, как и стандартный 5-дневный курс суспензии метронидазола при лечении лямблиоза

у детей [38]. В целом в разных исследованиях эффективность составляла от 44 до 91% [16]. Препарат обычно хорошо переносится. Легкие преходящие побочные эффекты: боль в животе, головная боль, головокружение, расстройства желудка, рвота, обесцвеченная моча, чрезмерное мочеиспускание, кожная сыпь, зуд, лихорадка, гриппоподобный синдром [16, 38].

Если в зарубежных публикациях лечение лямблиоза (за небольшим исключением) состоит в назначении только антипаразитарных средств, то в отечественных учебно-методических пособиях для врачей пропагандируется этапное и комплексное лечение [7, 8, 40, 41]. На первом этапе (2–4 недели) рекомендуется элиминация биологически активных веществ, детоксикация; устранение холестаза, моторно-эвакуаторных нарушений пищеварительного тракта; гепатопротекторные воздействия; улучшение механизмов иммунной защиты организма. Второй этап включает антипаразитарную терапию, препараты для предотвращения запуска аллергических реакций, мембранстабилизирующую терапию, детоксикацию. Третий этап (4–8–10 недель) проводится для создания условий, ингибирующих размножение лямблий в кишечнике, коррекции микробиоценоза, повышения иммунной защиты, восстановления функции печени, поджелудочной железы.

Для решения этих задач рекомендуется использование значительного количества препаратов разного механизма действия. Однако ни одного РКИ, посвященного эффективности этапного лечения, нами не найдено. Таким образом, с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, этапное лечение не может быть рекомендовано.

Имеются исследования с разным уровнем доказательности, посвященные более высокой эффективности лечения при сочетании антипаразитарных средств с пробиотиками [42–44]. В недавнем обзоре [44] на основе доклинических и клинических исследований были обсуждены преимущества пробиотиков при лямблиозе и их потенциальные молекулярные механизмы. Было показано, что использование пробиотиков (например, *Lactobacillus* и *Saccharomyces*) может сократить время желудочно-кишечных симптомов и устранить повреждения слизистой оболочки тонкой кишки за счет увеличения антиоксидантной способности, подавления продуктов окисления и регулирования системных и иммунных ответов слизистых оболочек. Кроме того, они могут снизить долю нагрузки, вызванной *G. duodenalis*, за счет прямого воздействия на паразита. Они могут разрушать клеточную архитектуру паразитов и подавлять пролиферацию и рост трофозоитов за счет выработки некоторых факторов с антигиардиальными свойствами.

Имеются также исследования, демонстрирующие положительное влияние на клинические симптомы при сочетании противоямблиозной терапии с энтеросорбентами [45, 46]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы найти подходящие пробиотики и энтеросорбенты для профилактики и лечения лямблиоза, особенно у детей. Актуальность таких исследований связана также с возрастающей устойчивостью лямблий к антипаразитарным препаратам [16, 47–52]. Недавний обзор продемонстрировал, что устойчивость наблюдается у лямблий при лечении любыми антипротозойными препаратами.

Описана множественность фенотипов устойчивости с дифференцированной экспрессией генов из-за эпигенетических и посттрансляционных модификаций, играющих значительно большую роль, чем обмен мутационных оснований в ДНК паразита. Стандартизованные алгоритмы тестирования резистентности и клинические доказательства эффективности терапии второй линии в литературе отсутствуют. Большинство зарубежных исследователей в случае неэффективности нитроимидазолов первой линии предлагают стратегию комбинированной терапии в различных комбинациях, несмотря на ограниченные доказательства и отсутствие стандартных диагностических тестов на определение чувствительности *G. duodenalis* [51]. Отечественными авторами разработан метод тиолдисульфидного теста [54, 55], который позволяет подбирать эффективный препарат индивидуально каждому больному (персонифицированная терапия), однако исследований с высоким уровнем доказательности на сегодня не имеется.

Необходимы достаточно мощные клинические и диагностические исследования, чтобы преодолеть как отсутствие доказательств относительно терапии второй линии, так и пренебрежение диагностикой устойчивости к противомикробным препаратам.

В последние годы исследования показали, что использование большинства синтетических препаратов связано с наличием у них побочных эффектов, включающих тошноту, головную боль, головокружение и металлический привкус во рту, пожелтение кожи и повышение уровня ферментов печени [11, 52, 56]; использование двух препаратов одновременно усиливает токсичность лечения. Именно поэтому в последние годы ведется поиск и открытие новых альтернативных препаратов против лямблий с высокой эффективностью, а также минимальной токсичностью. Недавний обзор эффективности лекарственных трав, включающий 28 исследований *in vitro* (70,0%), 7 *in vivo* (17,5%), 2 *in vitro/in vivo* (5,0%) и 3 клинических испытания (7,5%), проведенных до 2020 года, показал, что наиболее

широко используемые лекарственные растения против инфекции *Giardia* принадлежат к семейству *Lamiaceae* (30,0%), за которым следуют сложноцветные (13,5%), *Apiaceae* (10,5%). Чаще всего в исследованиях использовались надземные части растений (45,0%), за которыми следовали листья (27,4%) и семена (7,5%). Наиболее часто применяли водный экстракт (30,0%), экстракт эфирных масел (25,4%), экстракты на основе гидроалкохоля и метанола (10,5%). Этот обзор показал, что средства против лямблий на растительной основе очень многообещающие в качестве альтернативного и дополнительного лечения лямблиоза, поскольку обладают низкой токсичностью [56]. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить эффективность и безопасность фитотерапии в рандомизированных клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана эффективность ряда антипротозойных средств в качестве монотерапии. Этапное и комплексное лечение, методы преодоления резистентности, а также альтернативная фитотерапия требуют оценки эффективности в рандомизированных клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plutzer J., Ongerth J., Karanis P. *Giardia* taxonomy, phylogeny and epidemiology. Facts and open questions. Int. J. Hyg. Environ. Health. 2010; 213(5): 321–33.
2. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Осмаловская Е.А. Лямблиоз. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. М.; 2020: 433–71.
3. Savioli L., Smith H., Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'neglected diseases initiative'. Trends Parasitol. 2006; 22: 203–8.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021.
5. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. Clin. Microbiol. Rev. 2011; 24: 110–40.
6. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. Clin. Infect. Dis. 2012; 55(Suppl. 4): S271–93.
7. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Шабалов А.М., Осмаловская Е.А. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2010.
8. Захарова И.Н., Авдюхина Т.И., Бережная И.В. и др. Диагностика и лечение лямблиоза у детей. Учебное пособие. Под ред. проф. И.Н. Захаровой. Российская медицинская академия последиplomного образования. М.: РМАПО; 2015.

9. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей принят на XX конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Москва, 19–21 марта 2013 г. Детская больница. М.: 2013; 4(54): 60–6.
10. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(6): 72–7.
11. Watkins R.R., Eckmann L. Treatment of giardiasis: current status and future directions. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2014; 16(2): 396.
12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. 3-е издание. Под ред. Л.С. Страчунского, Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ; 2007.
13. Инструкция по применению метронидазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_25683.htm
14. Shahram Solaymani-Mohammadi, Jeanine M. Genkinger, Christopher A. Loffredo et al. A Meta-analysis of the Effectiveness of Albendazole Compared with Metronidazole as Treatments for Infections with *Giardia duodenalis*. *PLOS. Neglected tropical disease.* 2010; 4(5): e 562.
15. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology.* 2019; 146(9): 1167–78. DOI: 10.1017/S0031182017002025.
16. Mørch, Kristine, Hanevik, Kurta. Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease, *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2020; 33(5): 355–64. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000668.
17. Инструкция по применению тинидазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3144.htm
18. Ordóñez-Mena J.M., McCarthy N.D., Fanshawe TR. J Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Antimicrob Chemother.* 2018; 73(3): 596–606. DOI: 10.1093/jac/dkx430.
19. Escobedo A.A., Almirall P., González-Fraile E., Ballesteros J. Efficacy of 5-nitroimidazole compounds for giardiasis in Cuban children: systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 2019; 27(1): 58–67.
20. Инструкция по применению орнидазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_32699.htm
21. Ozbilgin A., Ertan P., Yereci K. et al. Giardiasis treatment in Turkish children with a single dose of ornidazole. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34(12): 918–20. DOI: 10.1080/0036554021000026962.
22. Инструкция по применению скнидазола. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2700.htm.
23. Pasupuleti V., Escobedo A.A., Deshpande A. et al. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(3): e2733. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002733.
24. Инструкция по применению албендазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24865.htm.
25. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J Parasitol.* 2021; 59(3): 189–225. DOI: 10.3347/kjp.2021.59.3.189. Epub 2021 Jun 21.
26. Инструкция по применению мебендазола. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_279.htm.
27. Инструкция по применению нифуратела. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_99881.htm.
28. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2005; 4(5).
29. Инструкция по применению фуразолидона. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1133.htm.
30. Quiros-Buelna E. Furazolidone and metronidazole for treatment of giardiasis in children. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 169: 65–9. DOI: 10.3109/00365528909091335.
31. Инструкция по применению паромомицина. <https://medum.ru/paromomicin>.
32. Nunez F.A., Escobedo A.A., Finlay C.M. Efficacy of various drugs for treatment of *Giardia lamblia* infection in children. *Rev Panam Infectol.* 2004; 6: 1720.
33. Carter C.H., Bayles A., Thompson P.E. Effects of paromomycin sulfate in man against *Entamoeba histolytica* and other intestinal protozoa. *Am J Trop Med Hyg.* 1962; 11: 448–51.
34. Инструкция по применению хинакрина. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_695.htm.
35. Craft J.C., Murphy T., Nelson J.D. Furazolidone and quinacrine. Comparative study of therapy for giardiasis in children. *Am J Dis Child.* 1981; 135: 164–6.
36. Canete R., Escobedo A.A., Gonzalez M.E., Almirall P. Randomized clinical study of five days apotrophe therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 6366–70.
37. Weisholtz S.J., McBride P.A., Murray H.W., Shear M.K. Quinacrine-induced psychiatric disturbances. *South Med J.* 1982; 75: 359–60.
38. Инструкция по применению нитазоксанида. <https://medum.ru/nitazoksanid>.
39. Ortiz J.J., Ayoub A., Gargala G. et al. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(9): 1409–15. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01066.x.
40. Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Калинина Е.Ю. и др. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное. Под редакцией В.П. Новиковой, М.К. Бехтеревой, С.В. Бельмера. СПб.; 2014.

41. Мишкина Т.В., Ревнова М.О., Ткаченко М.А., Шестакова М.Д. Паразитозы у детей. Учебное пособие. СПбГПМУ; 2015.
42. Корниенко Е., Минина С., Фаина С., Лобода Т. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей. Педиатрическая фармакология. 2009; 6(4): 40–6.
43. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Результаты лечения гиардиаза у детей с применением противолямблиозных препаратов и их комбинации с пробиотиками: ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(4): 301–6.
44. Dashti N., Zarebavani M. Probiotics in the management of *Giardia duodenalis*: an update on potential mechanisms and outcomes. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2021; 394(9): 1869–78. DOI: 10.1007/s00210-021-02124-z. Epub 2021 Jul 29.
45. Новикова В.П., Листопадова А.П., Блинов А.Е. Эффективность энтеросорбции в комплексном лечении лямблиоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 93–101.
46. Осмаловская Е.А., Новикова В.П., Хомич М.М., Шабалов А.М. Возможности коррекции нарушений вегетативного статуса у детей дошкольного возраста при лямблиозе. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3(51): 135–6.
47. Muller J., Braga S., Heller M., Muller N. Resistance formation to nitro drugs in *Giardia lamblia*: no common markers identified by comparative proteomics. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2019; 9: 112–9.
48. Canete R., Noda A.L., Rodriguez M. et al. 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. Clin Microbiol Infect. 2019; 26: 1092. E11092.E6.
49. Arguello-Garcia R., Leitsch D., Skinner-Adams T., Ortega-Pierres M.G. Drug resistance in *Giardia*: mechanisms and alternative treatments for giardiasis. Adv Parasitol. 2020; 107: 201–82.
50. Alnomasy S., Al-Awsi G.R.L., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. Biol Sci. 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.
51. Loderstädt U., Frickmann H. Antimicrobial resistance of the enteric protozoon *Giardia duodenalis* — A narrative review. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2021; 11(2): 29–43. DOI: 10.1556/1886.2021.00009.
52. Lalle M., Hanevik K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions. Infect Drug Resist. 2018; 11: 1921–33. DOI: 10.2147/IDR.S141468. eCollection 2018. PMID: 30498364.
53. Carter E.R., Nabarro L.E., Hedley L., Chiodini P.L. Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. Clin Microbiol Infect. 2018; 24(1): 37–42. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.028.
54. Способ скрининга лекарственных препаратов. RU 2150700, US 6, 627, 452; EP 1, 182, 455, UA 57177, CN ZL 00806405.9; JN.
55. Волчек И.В., Петров А.С., Осмаловская Е.А. Возможности персонализированной терапии с использованием скрининга лекарственных препаратов в педиатрии. Педиатр. 2013; 4(2): 75–80. DOI: 10.17816/PED4275-80.
56. Leitsch D. Drug resistance in the microaerophilic parasite *Giardia lamblia*. Curr. Trop. Med. Rep. 2015; 2(3): 128–35.
57. Alnomasy S., Al-Awsi G.R.L., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. Saudi J Biol Sci. 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.

REFERENCES

1. Plutzer J., Ongerth J., Karanis P. *Giardia* taxonomy, phylogeny and epidemiology. Facts and open questions. Int. J. Hyg. Environ. Health. 2010; 213(5): 321–33.
2. Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu., Osma-lovskaya Ye.A. Lyamblioz. [Giardiasis]. V knige: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. Moskva; 2020: 433–71. (in Russian).
3. Savioli L., Smith H., Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'neglected diseases initiative'. Trends Parasitol. 2006; 22: 203–8.
4. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossii-skoy Federatsii v 2020 godu. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020]. Gosudarstvennyy doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka. 2021. (in Russian).
5. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. Clin. Microbiol. Rev. 2011; 24: 110–40.
6. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. Clin. Infect. Dis. 2012; 55(Suppl_4): S271–93.
7. Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu., Shabalov A.M., Osma-lovskaya Ye.A. Lyamblioz. [Giardiasis]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Sankt-Peterburg; 2010. (in Russian).
8. Zakharova I.N., Avdyukhina T.I., Berezhnaya I.V. i dr. Diagnostika i lecheniye lyambliozov u detey. [Diagnosis and treatment of lamblia infection in children]. Uchebnoye posobiye. Pod red. prof. I.N. Zakharovoy. Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya. Moskva: RMAPO; 2015. (in Russian).
9. Bekhtereva M.K., Luppova N.Ye., Korniyenko Ye.A. i dr. Rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya

- lyamblioza u detey prinyat na XX kongresse det-skikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. Moskva, 19–21 marta 2013 g. Detskaya bol'nitsa. Moskva: 2013; 4(54): 60–6. (in Russian).
10. Bekhtereva M.K., Luppova N.Ye., Korniyenko Ye.A. i dr. Rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya lyamblioza u detey. [Working protocol for the diagnosis and treatment of giardiasis in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2013; 11(6): 72–7. (in Russian).
11. Watkins R.R., Eckmann L. Treatment of giardiasis: current status and future directions. Curr. Infect. Dis. Rep. 2014; 16(2): 396.
12. Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii. [Practical guide to anti-infective chemotherapy]. 3-ye izdaniye. Pod red. L.S. Strachunskogo, Belousova Yu.B., Kozlova S.N. Smolensk: MAKMAKH; 2007. (in Russian).
13. Instruktsiya po primeneniuyu metronidazola. [Instructions for the use of metronidazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_25683.htm.
14. Shahram Solaymani-Mohammadi, Jeanine M. Genkinger, Christopher A. Loffredo et al. A Meta-analysis of the Effectiveness of Albendazole Compared with Metronidazole as Treatments for Infections with Giardia duodenalis. PLOS. Neglected tropical disease. 2010; 4(5): e 562.
15. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. Parasitology. 2019; 146(9): 1167–78. DOI: 10.1017/S0031182017002025.
16. Mørch, Kristinea, Hanevik, Kurta. Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease, Current Opinion in Infectious Diseases. 2020; 33(5): 355–64. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000668.
17. Instruktsiya po primeneniuyu tinidazola. [Instructions for use of tinidazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3144.htm (in Russian).
18. Ordóñez-Mena J.M., McCarthy N.D., Fanshawe TR. J Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. Antimicrob Chemother. 2018; 73(3): 596–606. DOI: 10.1093/jac/dkx430.
19. Escobedo A.A., Almirall P., González-Fraile E., Ballesteros J. Efficacy of 5-nitroimidazole compounds for giardiasis in Cuban children: systematic review and meta-analysis. Infez Med. 2019; 27(1): 58–67.
20. Instruktsiya po primeneniuyu ornidazola. [Instructions for use of ornidazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_32699.htm (in Russian).
21. Ozbilgin A., Ertan P., Yereli K. et al. Giardiasis treatment in Turkish children with a single dose of ornidazole. Scand J Infect Dis. 2002; 34(12): 918–20. DOI: 10.1080/0036554021000026962.
22. Instruktsiya po primeneniuyu seknidazola. [Instructions for use of seknidazole]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2700.htm (in Russian).
23. Pasupuleti V., Escobedo A.A., Deshpande A. et al. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(3): e2733. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002733.
24. Instruktsiya po primeneniuyu albendazola. [Instructions for use of albendazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24865.htm (in Russian).
25. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. Korean J Parasitol. 2021; 59(3): 189–225. DOI: 10.3347/kjp.2021.59.3.189. Epub 2021 Jun 21.
26. Instruktsiya po primeneniuyu mebendazola. [Instructions for the use of mebendazole]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_279.htm (in Russian).
27. Instruktsiya po primeneniuyu nifuratelya. [Instructions for using the nifuratel]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_99881.htm (in Russian).
28. Konanykhina S.Yu., Serdyuk O.A. Effektivnost' i perspektivy primeneniya nifuratelya v terapii lyamblioza u detey. [Efficacy and prospects for the use of nifuratel in the treatment of giardiasis in children]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2005; 4(5). (in Russian).
29. Instruktsiya po primeneniuyu furazolidona. [Instructions for use of furazolidone]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1133.htm (in Russian).
30. Quiros-Buelna E. Furazolidone and metronidazole for treatment of giardiasis in children. Scand J Gastroenterol Suppl. 1989; 169: 65–9. DOI: 10.3109/00365528909091335.
31. Instruktsiya po primeneniuyu paromomitsina. [Instructions for the use of paromomycin]. <https://medium.ru/paromomicin>. (in Russian).
32. Nunez F.A., Escobedo A.A., Finlay C.M. Efficacy of various drugs for treatment of Giardia lamblia infection in children. Rev Panam Infectol. 2004; 6: 1720.
33. Carter C.H., Bayles A., Thompson P.E. Effects of paromomycin sulfate in man against Entamoeba histolytica and other intestinal protozoa. Am J Trop Med Hyg. 1962; 11: 448–51.
34. Instruktsiya po primeneniuyu khinakrina. [Instructions for use of quinacrine]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_695.htm (in Russian).
35. Craft J.C., Murphy T., Nelson J.D. Furazolidone and quinacrine. Comparative study of therapy for giardiasis in children. Am J Dis Child. 1981; 135: 164–6.
36. Canete R., Escobedo A.A., Gonzalez M.E., Almirall P. Randomized clinical study of five days apostrophe therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. World J Gastroenterol. 2006; 12: 6366–70.

37. Weisholtz S.J., McBride P.A., Murray H.W., Shear M.K. Quinacrine-induced psychiatric disturbances. *South Med J.* 1982; 75: 359–60.
38. Instruksiya po primeneniyu nitazoksanida. [Instructions for use nitazoxanide]. <https://medum.ru/nitazoksanid> (in Russian).
39. Ortiz J.J., Ayoub A., Gargala G. et al. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(9): 1409–15. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01066.x.
40. Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Kalinina Ye.Yu. i dr. *Lyamblioz. [Giardiasis]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. 2-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. Pod redaktsiyey V.P. Novikovoy, M.K. Bekhterevoy, S. V. Bel'mera.* SPb.; 2014. (in Russian).
41. Mishkina T.V., Revnova M.O., Tkachenko M.A., Shestakova M.D. *Parazitozy u detey. [Parasites in children]. Uchebnoye posobiye.* SPbGPMU; 2015. (in Russian).
42. Korniyenko Ye., Minina S., Fadina S., Loboda T. *Klinika, diagnostika i lecheniye lyamblioza u detey. [Clinical presentation, diagnosis and treatment of giardiasis in children]. Pediatricheskaya farmakologiya.* 2009; 6(4): 40–6. (in Russian).
43. Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Rezul'taty lecheniya giardiaza u detey s primene-niyem protivolyamblioznykh preparatov i ikh kombinatsii s probiotikami: retrospektivnoye kogortnoye issledovaniye. [The results of the treatment of giardiasis in children with the use of anti-giardiasis drugs and their combination with probiotics: a retrospective cohort study]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2018; 17(4): 301–6. (in Russian).
44. Dashti N., Zarebavani M. Probiotics in the management of *Giardia duodenalis*: an update on potential mechanisms and outcomes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021; 394(9): 1869–78. DOI: 10.1007/s00210-021-02124-z. Epub 2021 Jul 29.
45. Novikova V.P., Listopadova A.P., Blinov A.Ye. Effektivnost' enterosorbtsii v kompleksnom lechenii lyamblioza u detey. [The effectiveness of enterosorption in the complex treatment of giardiasis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2020; 15(5): 93–101. (in Russian).
46. Osmalovskaya Ye.A., Novikova V.P., Khomich M.M., Shabalov A.M. Vozmozhnosti kor-rektsii narusheniy vegetativnogo statusa u detey doshkol'nogo vozrasta pri lyamblioze. [Possibilities of correction of vegetative status disorders in preschool children with giardiasis. *Bulletin of modern clinical medicine]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2010; 3(51): 135–6. (in Russian).
47. Muller J., Braga S., Heller M., Muller N. Resistance formation to nitro drugs in *Giardia lamblia*: no common markers identified by comparative proteomics. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2019; 9: 112–9.
48. Canete R., Noda A.L., Rodriguez M. et al. 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 26: 1092. E11092.E6.
49. Arguello-Garcia R., Leitsch D., Skinner-Adams T., Ortega-Pierres M.G. Drug resistance in *Giardia*: mechanisms and alternative treatments for giardiasis. *Adv Parasitol.* 2020; 107: 201–82.
50. Alnomasy S., Al-Awsi G.R.L., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. *Biol Sci.* 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.
51. Loderstädt U., Frickmann H. Antimicrobial resistance of the enteric protozoon *Giardia duodenalis* — A narrative review. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2021; 11(2): 29–43. DOI: 10.1556/1886.2021.00009.
52. Lalle M., Hanevik K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1921–33. DOI: 10.2147/IDR.S141468. eCollection 2018. PMID: 30498364.
53. Carter E.R., Nabarro L.E., Hedley L., Chiodini P.L. Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(1): 37–42. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.028.
54. Sposob skringinga lekarstvennykh preparatov. [Method for drug screening]. RU 2150700, US 6, 627, 452; EP 1, 182, 455, UA 57177, CN ZL 00806405.9; JN. (in Russian).
55. Volchek I.V., Petrov A.S., Osmalovskaya Ye.A. Vozmozhnosti personalizirovannoy terapii s ispol'zovaniyem skringinga lekarstvennykh preparatov v pediatrii. [Possibilities of personalized therapy using drug screening in pediatrics]. *Pediatr.* 2013; 4(2): 75–80. DOI: 10.17816/PED4275-80. (in Russian).
56. Leitsch D. Drug resistance in the microaerophilic parasite *Giardia lamblia*. *Curr. Trop. Med. Rep.* 2015; 2(3): 128–35.
57. Alnomasy S., Al-Awsi G.R.L., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. *Saudi J Biol Sci.* 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.

УДК 616-056.52-053.2+616-007.7+575.112+616-085-07+615.8+001.891.53

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

© Елена Вячеславовна Павловская¹, Татьяна Викторовна Строкова^{1,2},
Наталья Николаевна Таран^{1,2}, Андрей Игоревич Zubovich¹, Мария Игоревна Шавкина¹

¹ Федеральное исследовательское учреждение питания, биотехнологии и безопасности пищи. 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Контактная информация:

Елена Вячеславовна Павловская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID: 0000-0002-4505-397X

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Оценка нутритивного статуса у детей с ожирением является одним из ключевых диагностических методов, позволяющих выбрать оптимальную терапевтическую стратегию и контролировать ее эффективность в динамике. Характер состава тела у детей с ожирением и различной коморбидной патологией к настоящему времени изучен недостаточно. *Цель исследования* — изучить особенности состава тела у детей с ожирением в зависимости от наличия основной коморбидной патологии. *Пациенты и методы.* В исследование включены 537 детей (322 девочки, 60%; 215 мальчиков, 40%) с ожирением в возрасте от 3 до 17 лет. Медиана возраста детей составила 13 [11; 15] лет. По результатам обследования сформировано 4 группы пациентов: 1 группа — дети без неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), артериальной гипертензии (АГ) и метаболического синдрома (МС) (n=168); 2 группа — дети, имевшие только НАЖБП (n=147); 3 группа — дети с АГ, в том числе в сочетании с НАЖБП (n=98); 4 группа — дети с МС при наличии либо отсутствии других коморбидных заболеваний (n=124). Исследование состава тела проводилось методом биоимпедансометрии на стационарном анализаторе состава тела InBody 520, определялись абсолютное и относительное количество жировой (ЖМ) и тощей массы (ТМ), массы скелетной мускулатуры (МСМ), общей воды организма. *Результаты.* Все изучаемые показатели состава тела были максимальными в группе детей с МС. Количество ЖМ достоверно превышало норму во всех группах, при этом в группе МС также выявлено превышение нормы по ТМ. Процент превышения индивидуальной нормы по ЖМ значительно возрастал по мере присоединения коморбидной патологии у детей с ожирением, достигая максимума в группе с МС. Процент превышения индивидуальной нормы МСМ возрастал от 5,45 [2,8; 8,0]% среди детей с неосложненным ожирением до 7,2 [3,4; 11,6]% у детей с НАЖБП, 8,6 [4,8; 13,6]% у детей с АГ и 10,45 [4,6; 17,3]% — 3 группы ($p_{1-3}=0,0001$, $p_{2-3}=0,014$). *Заключение.* Композиционный состав тела у детей с ожирением характеризуется не только повышением ЖМ, но и ростом безжировых компонентов по мере прогрессирования степени избытка массы тела. Дальнейшее изучение роли увеличения МСМ при прогрессировании ожирения у детей позволит разработать новые подходы к лечению.

Ключевые слова: ожирение; дети; состав тела; биоимпедансометрия; коморбидная патология.

CHARACTERIZATION OF BODY COMPOSITION IN OBESE CHILDREN DEPENDING ON COMORBID PATHOLOGY

© Elena V. Pavlovskaya¹, Tatyana V. Strokovaya^{1,2}, Natalia N. Taran^{1,2},
Andrey I. Zubovich¹, Maria I. Shavkina¹

¹ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21

² Pirogov Russian National Research Medical University. 117997, Moscow, Ostrovitianov str., 1

Contact information:

Elena V. Pavlovskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID: 0000-0002-4505-397X

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: Assessment of nutritional status in obese children is one of the key diagnostic methods that allows you to choose the optimal therapeutic strategy and monitor its effectiveness over time. The nature of the body

composition in children with obesity and various comorbid pathologies has not been sufficiently studied to date. *Objective of the study:* to study the characteristics of the body composition in obese children, depending on the presence of an underlying comorbid pathology. *Patients and methods.* The study included 537 obese children aged 3 to 17 years. The median age of children was 13 [11; 15] years, among them there were 322 girls (60%). Based on the examination results, 4 groups of patients were formed: group 1 — children without non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) ($n = 168$); group 2 — children with only NAFLD ($n = 147$); group 3 — children with hypertension, including in combination with NAFLD ($n = 98$); group 4 — children with MS in the presence or absence of other comorbid diseases ($n = 124$). The study of body composition was carried out by the method of bioimpedance measurement on a stationary body composition analyzer "InBody 520", the absolute and relative amounts of fat (FM) and lean mass (TM), skeletal muscle mass (MSM), total body water were determined. *Results.* All the studied indicators of body composition were maximum in the group of children with MS. The amount of FM significantly exceeded the norm in all groups, while in the MS group, an excess of the norm for TM was also revealed. The percentage of exceeding the individual norm for FM significantly increased with the addition of comorbid pathology in obese children, reaching a maximum in the group with MS. The percentage of MSM exceeding the individual norm increased from 5.45 [2.8; 8.0]% among children with uncomplicated obesity up to 7.2 [3.4; 11.6]% in children with NAFLD, 8.6 [4.8; 13.6]% in children with hypertension and 10.45 [4.6; 17.3]% — 3 groups ($p_{1-3} = 0.0001$, $p_{2-3} = 0.014$). *Conclusion.* The body composition of obese children is characterized not only by an increase in body fat, but also by an increase in fat-free components as the degree of excess body weight progresses. Further study of the role of increased MSM in the progression of obesity in children will allow the development of new approaches to treatment.

Key words: obesity; children; body composition; bioimpedance measurement; comorbid pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения во всех возрастных группах признана неинфекционной пандемией. Клинико-социальная значимость ожирения в детском и подростковом возрасте обусловлена высокой распространенностью, быстро прогрессирующим течением с формированием широкого спектра коморбидной патологии и недостатком эффективных и безопасных методов лечения. В общемировой детской популяции распространенность избыточной массы тела и ожирения увеличилась с 4% в 1975 году до 18% в 2016 году [1]. С распространением ожирения у детей и подростков увеличивается частота формирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), метаболического синдрома (МС), артериальной гипертензии (АГ) и другой коморбидной патологии, что изменяет структуру детской заболеваемости, приближая ее к структуре заболеваемости лиц старшего возраста [2, 3]. Не менее 30–50% детей, страдающих ожирением, сохраняют симптомы этого заболевания в юношеском возрасте и последующих возрастных периодах [4–7]. По данным Богалузского исследования, у 77% пациентов, имевших ожирение в молодом возрасте, при обследовании через 17 лет ожирение сохранялось [8]. Кроме того, ожирение в детском возрасте связано со значительным ухудшением качества жизни [9–12], высоким риском депрессии, социальной стигматизации, буллинга со стороны сверстников [13].

Диагностика ожирения в детском возрасте имеет свои особенности. Так же, как у взрослых, для установления диагноза используют индекс массы

тела (ИМТ), однако его необходимо сопоставлять с возрастом и полом конкретного пациента. Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по данным стандартных отклонений ИМТ (SDS, Z-score). Согласно рекомендациям ВОЗ, у детей в возрасте от 5 до 19 лет ожирение диагностируют при значении $SDS \text{ ИМТ} \geq +2,0$, у детей в возрасте до 5 лет $\geq +3,0 \text{ SDS ИМТ}$. В России, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, ожирение у детей любого возраста диагностируют при $SDS \text{ ИМТ} \geq +2,0$ [14].

Оценка массы тела с помощью ИМТ обладает высокой надежностью и коррелирует с параметрами оценки ожирения у взрослых [15]. Однако диагностика ожирения при повышенных значениях ИМТ может быть ошибочной у атлетически сложенных подростков, если проводится без оценки состава тела. Для объективной оценки нутритивного статуса необходимо исследование состава тела. В настоящее время существует несколько методов для определения состава тела, количества и характера распределения жировой массы (ЖМ) в организме: калиперометрия, биоимпедансометрия, воздушная плетизмография, рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и их разновидности. В реальной клинической практике отдают предпочтение наиболее доступным и эффективным методам, обладающим высокой разрешающей способностью [16].

Наиболее доступным и информативным методом оценки состава тела является биоимпедансный анализ, основанный на оценке биоэлектрического сопротивления тканей организма [17, 18]. Это

современный, быстрый, простой в использовании метод. Проведение биоимпедансного анализа позволяет измерить количество жировой и безжировой (тощей) массы тела (ТМ), общей воды организма (ОВО), массы скелетной мускулатуры (МСМ). ТМ обозначает количество массы тела за исключением жира. Компонентами ТМ являются ОВО, мышечная масса, масса скелета и другие составляющие [19]. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография позволяют более точно оценить объем жировых депо, но являются менее доступными на практике в связи с высокой стоимостью исследования и большими затратами времени на его выполнение [20].

Исследование компонентного состава тела — важная часть оценки нутритивного статуса у пациентов с алиментарно-зависимой патологией. Состав тела пациента имеет прямую связь с его пищевым поведением, двигательной активностью и резервными возможностями организма. У детей с ожирением информация о количестве и распределении жировой массы тела, мышечной массы и общей жидкости позволяет выявить индивидуальные факторы метаболического риска и выбрать оптимальную терапевтическую стратегию. В большинстве работ, посвященных оценке нутритивного статуса у детей с ожирением, внимание акцентируется на жировой массе тела, в то время как характеристика безжировых компонентов представлена лишь в небольшом числе исследований. Показано, что состав тела у детей с ожирением характеризуется повышением ЖМ, при этом у каждого третьего пациента отмечается избыточное содержание МСМ, а у каждого четвертого — повышение ОВО [21]. Характер состава тела у детей с ожирением на фоне развития метаболического синдрома, НАЖБП, артериальной гипертензии к настоящему времени практически не изучен.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности состава тела у детей с ожирением в зависимости от наличия основной коморбидной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». В исследование были включены 537 детей (322 девочки, 60%; 215 мальчиков, 40%) с ожирением в возрасте от 3 до 17 лет. Медиана возраста детей составила 13 лет [11; 15].

Критерии включения в исследование: SDS ИМТ $\geq +2,0$, наличие информированного согласия пациентов и/или их законных представителей. Критерии

невключения: генетически обусловленное ожирение, сахарный диабет 1-го типа, семейная гиперхолестеринемия, отказ пациентов и/или родителей от обследования.

По результатам скрининга для выявления ведущей коморбидной патологии МС был диагностирован у 124 детей (27,3% детей в возрасте ≥ 10 лет), НАЖБП — у 312 детей (58,1%), АГ — у 194 детей (36,1%). С целью изучения особенностей состава тела у детей с коморбидной патологией было выделено 4 группы пациентов. В 1 группу были включены дети, не имевшие НАЖБП, АГ и МС, обозначенные как «неосложненное ожирение» (НО) ($n=168$); во 2 группу — дети, имевшие только НАЖБП ($n=147$); в 3 группу — дети с АГ, в том числе в сочетании с НАЖБП ($n=98$); в 4 группу — дети с МС при наличии либо отсутствии других коморбидных заболеваний ($n=124$). Возраст пациентов различался во всех группах и составил 11 [9; 13], 12 [11; 14], 13 [10; 15] и 14 [13; 16] лет в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно; доля девочек в указанных группах — 66,7, 59,2, 61,2 и 51,6% соответственно ($p_{1-3}=0,01$).

НАЖБП у обследованных детей регистрировалась при наличии характерных ультразвуковых изменений (гепатомегалия, гиперэхогенность и неоднородность паренхимы печени, периферическое ослабление ультразвукового сигнала) и отсутствии других причин стеатоза (вирусные, наследственные, метаболические заболевания печени) [22]. Для исключения наиболее частых метаболических заболеваний печени всем детям определяли уровень церулоплазмينا и α_1 -антитрипсина в сыворотке крови. Диагноз АГ выставлялся детям в соответствии с российскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2012), разработанными Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России [23]. Метаболический синдром у детей диагностировался в соответствии с действующими критериями, утвержденными Международной федерацией диабета (IDF — International Diabetes Federation) в 2007 году [24].

Исследование состава тела проводилось методом биоимпедансометрии на стационарном анализаторе состава тела InBody 520 (Biospace Co. Ltd., Корея) в утренние часы, после периода 12-часового голодания. Определялось абсолютное и относительное количество ЖМ, ТМ, МСМ, ОВО. Полученные результаты измерений сравнивали с индивидуальными нормативами, разработанными с учетом возраста и пола пациентов.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel for Windows. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей.

Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Большинство количественных признаков имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они представлены в виде медианы (Me), 1-й и 3-й квартили [Q1 и Q3]. Для оценки статистической значимости различий между группами определялись следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы — метод Манна–Уитни; качественные показатели, две независимые группы — метод хи-квадрат, двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$, при сравнении трех групп применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика состава тела у детей с ожирением в зависимости от наличия коморбидной патологии представлена в таблице 1.

Полученные результаты продемонстрировали, что все изучаемые показатели состава тела были максимальными в группе детей с МС. Количество ЖМ достоверно превышало норму во всех группах, при этом в группе МС также выявлено превышение нормы по тощей массе тела. Процентная доля ЖМ и абсолютное количество ТМ в группе детей с неосложненным ожирением были статистически значимо ниже, чем во всех группах с коморбидной патологией. Процент превышения индивидуальной

нормы по ЖМ возрастал по мере присоединения коморбидной патологии у детей с ожирением, достигая максимума в группе с МС, все межгрупповые различия этого показателя статистически значимы. Медиана ЖМ, МСМ и ОВО в группах АГ и НАЖБП была сопоставимой.

Относительное содержание ЖМ у детей с ожирением в зависимости от наличия коморбидной патологии представлено на рисунке 1.

У большинства детей с коморбидной патологией ЖМ превышала норму в 2 раза и более. Доля детей с показателями ЖМ не выше 1,5 норм в группе неосложненного ожирения была статистически значимо выше.

На рисунке 2 показана сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня МСМ у детей с ожирением и различной коморбидной патологией.

Минимальная частота повышения МСМ отмечена в группе детей с неосложненным ожирением. В группе детей с МС превышение нормы по данному показателю встречалось достоверно чаще, чем при неосложненном ожирении.

Процент превышения индивидуальной нормы МСМ возрастал от 5,45 [2,8; 8,0]% среди детей с НО до 7,2 [3,4; 11,6]% у детей с НАЖБП, 8,6 [4,8; 13,6]% у детей с АГ и 10,45 [4,6; 17,3]% — 3 группы ($p_{1-3} = 0,0001$, $p_{2-3} = 0,014$). Снижение количества МСМ на 1,2–8,6% отмечалось в единичных случаях, межгрупповые различия частоты и степени снижения МСМ недостоверны.

Таблица 1. Показатели состава тела у детей с различной коморбидной патологией, Me [Q1; Q3]

Показатель	НО (n = 168)	НАЖБП (n = 147)	АГ (n = 98)	МС (n = 124)
ЖМ, кг ²	28,0 [20,05; 34,25]*	36,7 [28,9; 45,1]*	36,9 [30,1; 46,9]*	44,45 [36,15; 54,55]*
– нижняя граница нормы	6,8 [5,2; 9,95]	8,0 [6,4; 10,6]	8,6 [6,7; 10,7]	9,7 [8,5; 11,1]
– верхняя граница нормы	13,6 [10,45; 20,0]	15,9 [12,7; 21,1]	16,3 [13,1; 21,5]	19,4 [17,0; 22,2]
ЖМ, % превышения нормы ¹	85,8 [56,7; 123,0]	117,0 [82,3; 170,0]	130,9 [98,6; 198,7]	144,7 [85,3; 191,0]
Доля ЖМ, % ³	40,35 [36,2; 44,3]*	44,6 [40,5; 47,8]*	43,8 [39,2; 50]*	44,1 [40,1; 49,5]*
Тощая масса, кг ³	38,15 [28,5; 46,1]	46,45 [40,2; 54,2]	47,0 [36,9; 55,2]	54,0 [48,3; 63,9]
– нижняя граница нормы	35,0 [29,0; 40,0]	39,5 [34,0; 45,0]	40,0 [34,0; 45,0]	45,0 [41,0; 54,0]
– верхняя граница нормы	43,0 [36,5; 49,5]	48,75 [43,0; 55,07]	50,0 [42,0; 55,8]	55,0 [49,5; 66,2]
МСМ, кг ²	22,15 [18,1; 26,4]	26,3 [22,0; 31,2]	28,1 [23,9; 32,4]	31,9 [28,3; 38,2]*
– нижняя граница нормы	19,2 [15,3; 22,2]	21,3 [18,5; 24,7]	21,2 [17,9; 24,8]	24,9 [22,2; 29,8]
– верхняя граница нормы	23,7 [19,6; 27,2]	26,85 [22,9; 30,4]	27,5 [23,4; 30,5]	30,5 [27,2; 37,0]
ОВО, кг ²	29,3 [24,55; 34,65]	34,2 [29,6; 39,8]	35,8 [29,8; 41,3]	40,9 [36,75; 48,8]
– нижняя граница нормы	26,1 [21,1; 29,8]	28,7 [25,2; 32,7]	28,8 [25,0; 33,1]	33,1 [29,8; 39,1]
– верхняя граница нормы	31,9 [27,3; 36,4]	36,0 [31,0; 40,2]	36,6 [31,5; 41,2]	40,5 [36,4; 48,4]

Примечание: группа 1 — НО — неосложненное ожирение; группа 2 — НАЖБП; группа 3 — АГ; группа 4 — МС; * — отличие от нормы статистически значимо; ¹ — все межгрупповые различия статистически значимы; ² — все межгрупповые различия статистически значимы, кроме p_{2-3} ; ³ — $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$.

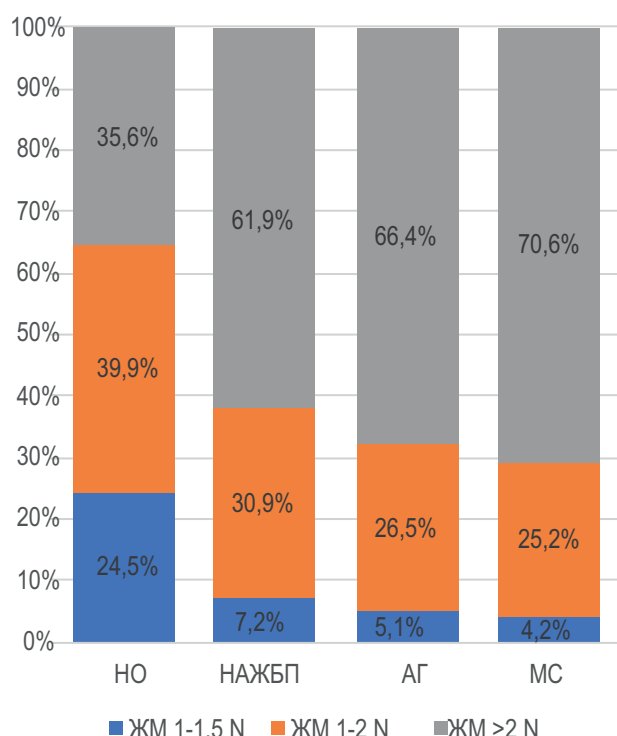


Рис. 1. Относительное количество ЖМ у детей с различной коморбидной патологией

Сравнительная частота выявления нормально, повышенного и сниженного уровня ОВО у детей с ожирением и различной коморбидной патологией представлена на рисунке 3.

Из рисунка 3 видно, что частота выявления повышенного количества ОВО при ожирении у детей нарастала по мере присоединения коморбидной патологии, межгрупповые различия частоты статистически значимы.

Процент превышения нормы ОВО изменялся от 5,65 [1,4; 7,4] % у детей с неосложненным ожирением; 5,4 [3,4; 10,2] % у детей с НАЖБП и увеличивался до 6,9 % у детей с АГ и 9,7 [5,8; 15,9] % в группе детей с МС ($p_{1-4} = 0,0004$, $p_{2-4} = 0,004$). Снижение данного показателя на 1,3–14,4% выявлялось в единичных случаях, $p > 0,05$.

Таким образом, у детей с различной коморбидной патологией при ожирении отмечена сходная характеристика состава тела с повышением абсолютных значений всех компонентов по мере присоединения НАЖБП, АГ и МС. Вместе с тем доля ЖМ в составе тела в группах детей с изолированной НАЖБП, с АГ и с МС не различалась. Частота выявления повышения МСМ и ОВО была максимальной среди пациентов с ожирением, отягощенным МС.

Повышение количества висцеральной ЖМ тесно связано с развитием НАЖБП. По данным М. Li и соавт., обследовавших 1350 младших школьников в Китае, размер висцерального жирового депо, полученный при оценке состава тела, является важным предиктором НАЖБП [25].

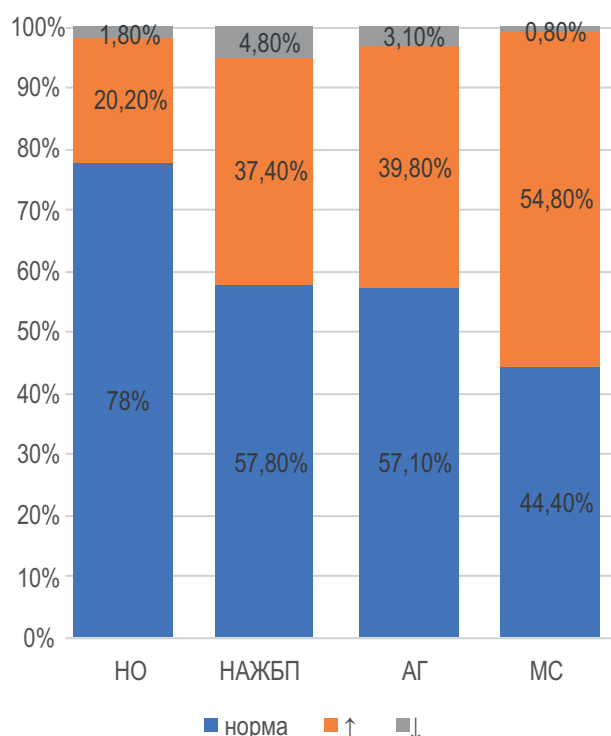


Рис. 2. Относительное количество МСМ у детей с коморбидной патологией (%)

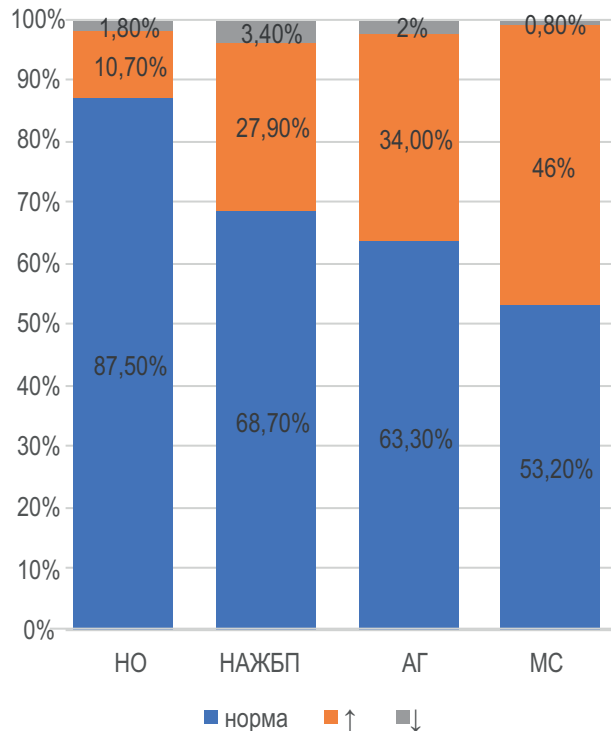


Рис. 3. Относительное количество ОВО у детей с различной коморбидной патологией

В работе N. Salton и соавт. показано, что коэффициент отношения мышечной массы к жировой (МСМ/ЖМ) у детей с ожирением отрицательно коррелирует с показателем SDS ИМТ. Риск развития метаболи-

ческого синдрома при высоких значениях индекса МСМ/ЖМ статистически значимо снижается [26].

В крупном кросс-секционном исследовании авторов из Китая (2021) подтвержден факт взаимосвязи повышения ЖМ у детей с повышением АД. Данный эффект более выражен у девочек и лиц старшего подросткового возраста [27]. Показано, что бессимптомная (маскированная) АГ с повышением АД преимущественно в ночное время ассоциирована с повышением процентного содержания ЖМ [28]. Указанные факты делают возможным использование биоимпедансометрии для выявления детей с высоким риском АГ.

Увеличение количества МСМ при ожирении высокой степени в настоящее время является предметом научного интереса. Несмотря на традиционную точку зрения, согласно которой прогрессирование ожирения происходит за счет увеличения ЖМ, использование современных точных методов оценки композиционного состава тела позволило получить новые знания по изучаемой проблеме. Полученные нами данные подтверждены в недавних исследованиях, показавших, что морбидное ожирение в подростковом возрасте сопровождается повышением не только жировой, но и тощей массы, что обеспечивает повышение основного обмена энергии. Увеличение ТМ происходит преимущественно за счет МСМ [29]. Продemonстрирована обратная ассоциация количества МСМ с тяжестью стеатоза печени у детей с НАЖБП [30], а снижение индекса МСМ/ЖМ сопровождается повышением уровня АЛТ [31].

Таким образом, повышение количества мышечной массы при осложненном ожирении у детей способно оказывать протективное действие в отношении прогрессирования коморбидной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Композиционный состав тела у детей с ожирением характеризуется не только повышением жировой массы, но и ростом безжировых компонентов по мере прогрессирования степени избытка массы тела. Этот факт отчасти может объясняться увеличением стажа ожирения и возраста пациентов. Дальнейшее изучение роли увеличения мышечной массы тела при прогрессировании ожирения у детей и подтверждение ее протективной роли в отношении коморбидной патологии позволит разработать новые подходы к лечению, направленные на сохранение и увеличение безжировых компонентов при помощи целевой физической активности в сочетании с диетотерапией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. 9.06.2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата доступа 05.11.2021).
2. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr. Obes. Rep.* 2019; 8(4): 472–9.
3. Fornari E., Maffei C. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 702. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803446/>
4. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: Спецлит; 2018.
5. Karam J.G., El-Sayegh S., Nessim F. et al. Medical management of obesity: an update. *Minerva Endocrinol.* 2007; 32(3): 185–207.
6. Prevention of pediatric overweight and obesity. American academy of pediatrics policy statement. Committee on nutrition. *Pediatrics*. 2003; 112(2): 424–30.
7. Tsiros M.D., Sinn N., Coates A.M. et al. Treatment of adolescent overweight and obesity. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167(1): 9–16.
8. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K. et al. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr.* 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156622/>.
9. Калашникова В.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н. и др. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018; 66(1): 38–43.
10. Мартынова И.Н., Винярская И.В., Терлецкая Р.Н. Изменения качества жизни при ожирении у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(5): 285–9.
11. Мартынова И.Н., Винярская И.В., Черников В.В. Качество жизни детей с ожирением на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(51): 139.
12. Tsiros M.D., Buckley J.D., Grimshaw P. et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2009; 33: 387–400.
13. Lobstein T., Baur L., Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes. Rev.* 2004; 1: 4–104.
14. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2 (дата доступа 05.11.2021).
15. Скрининг для выявления детей и подростков с избыточной массой тела и медицинские вмешательства. Рекомендации Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям. *Международный журнал медицинской практики*. 2006; 4: 31–4.
16. Гирш Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и

- подростков с различной массой тела. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17(2): 121–32.
17. Кедринская А.Г., Образцова Г.И., Леонова И.А. Компонентный состав тела у детей с избыточной массой тела и ожирением. Российский педиатрический журнал 2018; 21(2): 73–7.
18. Погожева А.В., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. и др. Определение пищевого статуса пациентов с метаболическим синдромом с помощью современных методов нутриметабомики. Вопросы питания. 2010; 79(3): 30–5.
19. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука; 2006.
20. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика; 2015.
21. Павловская Е.В. Коморбидная патология при ожирении у детей: клинико-метаболическая характеристика, оценка эффективности диетотерапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2020.
22. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Пырьева Е.А., Шилина Н.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные аспекты диагностики и лечения. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(2): 53–61. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-53-61.
23. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2012; 6 (98) S1: 1–40.
24. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes*. 2007; 8 (5): 299–306.
25. Li M., Shu W., Zunong J. et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Pediatr Res*. 2021. DOI: 10.1038/s41390-021-01754-6. Epub ahead of print. PMID: 34580427.
26. Salton N., Kern S., Interator H. et al. Muscle-to-Fat Ratio for Predicting Metabolic Syndrome Components in Children with Overweight and Obesity. *Child Obes*. 2021. DOI: 10.1089/chi.2021.0157. Epub ahead of print. PMID: 34550798.
27. Chen M., Liu J., Ma Y. et al. Association between Body Fat and Elevated Blood Pressure among Children and Adolescents Aged 7–17 Years: Using Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) and Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) from a Cross-Sectional Study in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(17): 9254. DOI: 10.3390/ijerph18179254.
28. Rujirakan P., Siwarom S., Paksi W. et al. Masked hypertension and correlation between body composition and nighttime blood pressure parameters in children and adolescents with obesity. *Blood Press Monit*. 2021. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000555. Epub ahead of print. PMID: 34231537.
29. Окорочков П.Л., Васюкова О.В. Особенности композиционного состава тела и основного обмена у подростков с морбидным ожирением. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(4): 216–21.
30. Yodoshi T., Orkin S., Romantic E. et al. Impedance-based measures of muscle mass can be used to predict severity of hepatic steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2021; 91–92: 111447. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111447.
31. Ushio K., Mikami Y., Obayashi H. et al. Decreased Muscle-to-Fat Mass Ratio Is Associated with Low Muscular Fitness and High Alanine Aminotransferase in Children and Adolescent Boys in Organized Sports Clubs. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2272. DOI: 10.3390/jcm10112272.

REFERENCES

1. Ozhireniye i izbytochnyy ves [Obesity and overweight]. *Informatsionnyy byulleten' VOZ*. 9.06.2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (data dostupa 05.11.2021). (in Russian).
2. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr. Obes. Rep*. 2019; 8(4): 472–9.
3. Fornari E., Maffei C. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 702. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803446/>
4. Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detey. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Sankt-Peterburg: Spetslit Pibl.; 2018. (in Russian).
5. Karam J.G., El-Sayegh S., Nessim F. et al. Medical management of obesity: an update. *Minerva Endocrinol*. 2007; 32(3): 185–207.
6. Prevention of pediatric overweight and obesity. American academy of pediatrics policy statement. Committee on nutrition. *Pediatrics*. 2003; 112(2): 424–30.
7. Tsiros M.D., Sinn N., Coates A.M. et al. Treatment of adolescent overweight and obesity. *Eur. J. Pediatr*. 2008; 167(1): 9–16.
8. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K. et al. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr*. 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156622/>
9. Kalashnikova V.A., Novikova V.P., Smirnova N.N. i dr. Kachestvo zhizni u podrostkov s ozhireniyem i soputstvuyushchimi zabolevaniyami. [Quality of life in adolescents with obesity and concomitant diseases]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2018; 66(1): 38–43. (in Russian).
10. Martynova I.N., Vinyarskaya I.V., Terletskaya R.N. Izmeneniya kachestva zhizni pri ozhireнии u detey. [Changes in the quality of life in obesity in children].

- Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2018; 21(5): 285–9. (in Russian).
11. Martynova I.N., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V. Kachestvo zhizni detey s ozhireniyem na ambulatorno-poliklinicheskom etape. [The quality of life of children with obesity at the outpatient stage]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2015; 14(S1): 139. (in Russian).
 12. Tsiros M.D., Buckley J.D., Grimshaw P. et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. Int. J. Obes. (Lond). 2009; 33: 387–400.
 13. Lobstein T., Baur L., Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obes. Rev. 2004; 1: 4–104.
 14. Ozhireniye u detey. [Obesity in children]. Klinicheskiye rekomendatsii. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2 (data dostupa 05.11.2021). (in Russian).
 15. Skринing dlya vyyavleniya detey i podrostkov s izbytochnoy massoy tela i meditsinskiye vmeshatel'stva. [Screening for overweight children and adolescents and medical interventions]. Rekomendatsii Amerikanskoy rabochey gruppy po profilakticheskim meropriyatiyam. Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoj praktiki. 2006; 4: 31–4. (in Russian).
 16. Girsh YA.V., Gerasimchik O.A. Rol' i mesto bioimpedatsionnogo analiza v otsenke sostava tela detey i podrostkov s razlichnoy massoy tela. [The role and place of bioimpedance analysis in assessing the body composition of children and adolescents with different body weights]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2018; 17(2): 121–32.
 17. Kedrinskaya A.G., Obraztsova G.I., Leonova I.A. Komponentnyy sostav tela u detey s izbytochnoy massoy tela i ozhireniyem. [Body composition in overweight and obese children]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2018; 21(2): 73–7. (in Russian).
 18. Pogozheva A.V., Sharafetdinov KH.KH., Plotnikova O.A. i dr. Opredeleniye pishchevogo statusa patsiyentov s metabolicheskim sindromom s pomoshch'yu sovremennykh metodov nutrimetabolomiki. [Determination of the nutritional status of patients with metabolic syndrome using modern methods of nutrimetabolomics]. Voprosy pitaniya. 2010; 79(3): 30–5. (in Russian).
 19. Martirosov E.G., Nikolayev D.V., Rudnev S.G. Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela cheloveka. [Technologies and methods for determining the composition of the human body]. Moskva: Nauka Publ.; 2006. (in Russian).
 20. Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detey i podrostkov. [Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents]. Moskva: Praktika Publ.; 2015. (in Russian).
 21. Pavlovskaya Ye.V. Komorbidnaya patologiya pri ozhirenii u detey: kliniko-metabolicheskaya kharakteristika, otsenka effektivnosti diyetoterapii. [Comorbid pathology in obesity in children: clinical and metabolic characteristics, evaluation of the effectiveness of diet therapy]. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moskva; 2020. (in Russian).
 22. Pavlovskaya Ye.V., Strokova T.V., Pyr'yeva Ye.A., Shilina N.M. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u detey: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. [Non-alcoholic fatty liver disease in children: current aspects of diagnosis and treatment]. Voprosy detskoy diyetologii. 2021; 19(2): 53–61. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-53-61. (in Russian).
 23. Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kislyak O.A. i dr. Profilaktika serdechno-sosudistikh zabolevaniy v detskom i podrostkovom vozraste. [Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence]. Rossiyskiye rekomendatsii. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2012; 6 (98) S1: 1–40. (in Russian).
 24. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. Pediatr. Diabetes. 2007; 8 (5): 299–306.
 25. Li M., Shu W., Zunong J. et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in children. Pediatr Res. 2021. DOI: 10.1038/s41390-021-01754-6. Epub ahead of print. PMID: 34580427.
 26. Salton N., Kern S., Interator H. et al. Muscle-to-Fat Ratio for Predicting Metabolic Syndrome Components in Children with Overweight and Obesity. Child Obes. 2021. DOI: 10.1089/chi.2021.0157. Epub ahead of print. PMID: 34550798.
 27. Chen M., Liu J., Ma Y. et al. Association between Body Fat and Elevated Blood Pressure among Children and Adolescents Aged 7–17 Years: Using Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) and Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) from a Cross-Sectional Study in China. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(17): 9254. DOI: 10.3390/ijerph18179254.
 28. Rujirakan P., Siwarom S., Paksi W. et al. Masked hypertension and correlation between body composition and nighttime blood pressure parameters in children and adolescents with obesity. Blood Press Monit. 2021. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000555. Epub ahead of print. PMID: 34231537.
 29. Okorokov P.L., Vasyukova O.V. Osobennosti kompozitsionnogo sostava tela i osnovnogo obmena u podrostkov s morbidnym ozhireniyem. [Features of body composition and basal metabolism in adolescents with morbid obesity]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2021; 100(4): 216–21. (in Russian).
 30. Yodoshi T., Orkin S., Romantic E. et al. Impedance-based measures of muscle mass can be used to predict severity of hepatic steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition. 2021; 91–92: 111447. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111447.
 31. Ushio K., Mikami Y., Obayashi H. et al. Decreased Muscle-to-Fat Mass Ratio Is Associated with Low Muscular Fitness and High Alanine Aminotransferase in Children and Adolescent Boys in Organized Sports Clubs. J Clin Med. 2021; 10(11): 2272. DOI: 10.3390/jcm10112272.

УДК 616-056.52-053.5+616.341-008.87+579.234+612.821

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

© Андрей Васильевич Налетов, Виктория Викторовна Пушкарук

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. 83003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Контактная информация:

Андрей Васильевич Налетов — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru ORCID: 0000-0002-4733-3262

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Цель работы — оценить распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и характер системной эндотоксемии в зависимости от степени конституционально-экзогенного ожирения у детей школьного возраста. *Материалы и методы.* На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 98 детей школьного возраста с конституционально-экзогенным ожирением. У всех пациентов была определена распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и характер системной эндотоксемии. *Результаты исследования.* Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки был обнаружен у $72,4 \pm 4,5\%$ детей с ожирением, что было статистически значимо ($p < 0,001$) чаще относительно детей группы контроля — $13,3 \pm 6,2\%$. Среди пациентов с I степенью ожирения синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки был выявлен у $60,0 \pm 7,7\%$ детей, среди пациентов с ожирением II степени — у $77,5 \pm 7,6\%$, а среди пациентов с ожирением III степени — у $91,7 \pm 5,6\%$. У большинства пациентов с ожирением была выявлена повышенная концентрация липополисахарида в сыворотке крови — 67 ($68,4 \pm 4,7\%$), что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей группы контроля и указывало на развитие эндотоксиновой агрессии у данных пациентов. *Выводы.* Для пациентов с конституционально-экзогенным ожирением характерно наличие микробиотического кишечного дисбаланса, который характеризуется формированием синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и развитием эндотоксиновой агрессии.

Ключевые слова: конституционально-экзогенное ожирение; синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки; липополисахарид; эндотоксиновая агрессия; дети.

THE STATE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN OBESE CHILDREN

© Andrew V. Nalyotov, Viktoriya V. Pushkaruk

Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 83003, Donetsk, Ilyich Ave., 16

Contact information:

Andrew V. Nalyotov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics N 2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru ORCID: 0000-0002-4733-3262

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: *The aim.* To assess the prevalence of the syndrome small intestinal bacterial overgrowth syndrome and the level of systemic endotoxemia, depending on the degree of constitutionally exogenous obesity in children. *Materials and methods.* 98 school-age children with obesity were examined on the basis of the Donetsk City Children's Clinical Hospital No. 1. The prevalence of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome and the level of systemic endotoxemia was determined in all patients. *Results of the study.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome was detected in $72.4 \pm 4.5\%$ of children with obesity, which was statistically significant ($p < 0.001$) more often than in the control group — $13.3 \pm 6.2\%$. Among patients with obesity I grade, small intestinal bacterial overgrowth syndrome was detected in $60.0 \pm 7.7\%$, among patients with obesity II grade — in $77.5 \pm 7.6\%$, and among patients with obesity III grade — in $91.7 \pm 5.6\%$. In the majority of obese patients, an increased concentration of lipopolysaccharide in the blood serum was detected — 67 ($68.4 \pm 4.7\%$), which was statistically significant ($p < 0.001$) more relative to the control group and indicated the development of endotoxin aggression in these patients. *Conclusions.* Patients with constitutionally exogenous obesity are characterized by the presence of microbiotic intestinal imbalance, which is characterized by the formation of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome and the development of endotoxin aggression.

Key words: constitutionally exogenous obesity; small intestinal bacterial overgrowth syndrome; lipopolysaccharide; endotoxin aggression; children.

Ожирение считается одним из основных алиментарно-зависимых заболеваний и «болезнью цивилизации» из-за современных условий жизни, включающих широкую доступность продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов, а также снижения уровня физической активности [1].

Детское ожирение представляется одной из серьезных проблем современного здравоохранения [2]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет резко возросла с всего лишь 4% в 1975 году до более 18% в 2016 году. Тревожным фактом является и трекинг детского ожирения во взрослую жизнь. До 30–50% детей, страдающих ожирением, сохраняют симптомы данного заболевания в юношеском возрасте и в последующих возрастных периодах. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд взрослых в мире имеют избыточную массу тела, из них 650 млн страдают ожирением, которое считается метаболическим фундаментом большинства хронических неинфекционных заболеваний [3].

Как известно, ожирение является результатом нарушения баланса потребления энергии и ее расхода в организме человека, что происходит на фоне его низкой физической активности. Механизмы развития данного дисбаланса продолжают изучаться. Основные причины ожирения хорошо всем известны: неправильное питание, малоподвижный образ жизни и наследственная предрасположенность. Однако в последние годы все большую роль в развитии ожирения отводят микробиотическому кишечному дисбалансу [4].

В настоящее время микробиота человека рассматривается в качестве «экстракорпорального органа», который участвует в поддержании гомеостаза нашего организма, обладает высокой метаболической и иммунологической активностью и определяет состояние здоровья всего макроорганизма. Микробиота кишечника человека состоит из 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов, коллективный геном которых (микробиом) содержит по крайней мере в 100 раз больше генов, чем наш собственный геном. Микробиота кишечника играет ключевую роль в поддержании здоровья человека благодаря своим защитным, трофическим и метаболическим действиям. Нормальная численность и состав микробиоты, а также ее функциональная активность в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Установлено, что качественные и количественные изменения микробиоты препятствуют нормальному функционированию кишечника, выступая в качестве причины нарушений его моторики, чувствительности и нейроиммунных взаимоотношений, включая наруше-

ние экспрессии рецепторов слизистой оболочки и изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5, 6].

Одним из разновидностей кишечного микробного дисбаланса является синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБРТК). Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой пограничную зону между нормальной толстокишечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки. Под СИБРТК понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой в концентрации 10^5 КОЕ/мл и более, сопровождающееся развитием абдоминального болевого синдрома, хронической диареи и мальабсорбции, в первую очередь жиров и витамина B_{12} . СИБРТК приводит к образованию ряда токсических субстанций: аммиак, пептидогликаны и D-лактат, которые способствуют повреждению щеточной каймы энтероцитов, увеличению проницаемости кишечного эпителия, активации иммунной системы кишечника. Данные процессы приводят к развитию неспецифического воспаления низкой степени интенсивности слизистой оболочки кишки, нарушению ее проницаемости и мальабсорбции [7, 8].

Причинно-следственная связь изменений кишечной микробиоты и ожирения остается полностью не решенной. Исследования последних лет показали, что сдвиги в составе кишечной микробиоты могут играть важную роль в патогенезе ожирения и метаболического синдрома.

Возможными молекулярными и клеточными биологическими механизмами развития ожирения в условиях дисбиоза кишечника могут быть характер питания, особенности энергозатрат макроорганизма и изменение процесса отложения жиров. Анализируются также сигнальные пути регуляции проходимости пищеварительного тракта, бактериальной транслокации и варианты их нарушения в условиях ожирения, приводящие к развитию системного воспаления (эндотоксемии). Диссоциация биохимических взаимодействий между человеком и его микрофлорой способствует дисрегуляции метаболического гомеостаза суперорганизма «человек–эндозкосистема» и развитию метаболических нарушений, в том числе ожирения. Данная гипотеза подтверждается результатами исследований, в которых установлено, что у лиц нормального телосложения и индивидов с ожирением имеются различия по составу, функциональным генам и метаболической активности кишечной микрофлоры [9].

В ряде исследований было показано, что при ожирении у пациентов наблюдается увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes. Данное соотношение в фекальных массах здоровых взрослых

составляет 10/1, а у больных ожирением — 100/1. Таким образом, ожирение ассоциировано с увеличением числа Firmicutes и снижением фекальных Bacteroidetes [9–11]. Известно, что соблюдение низкокалорийной диеты может привести к восстановлению баланса Firmicutes/Bacteroidetes, что приводит к снижению веса в опытах на животных с ожирением [12]. Этот факт является подтверждением роли кишечного микробиоценоза при ожирении.

При избыточном росте условно-патогенной или патогенной флоры, особенно грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация бактериальных эндотоксинов в просвете кишечника. Любые качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки, бактериальной транслокацией в порталный кровоток и повышением уровня эндотоксинемии.

Эндотоксин грамотрицательных бактерий — липосахариды (ЛПС), относящиеся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки микроорганизмов, являются одним из самых известных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов всех грамотрицательных бактерий и самым активным из кишечных токсинов [13]. Известно, что в крови здоровых людей всегда присутствует небольшое количество кишечного ЛПС. Изменение концентрации кишечного эндотоксина в общем кровотоке является физиологическим механизмом регуляции активности адаптационных систем (в том числе иммунитета). В физиологической концентрации от 0,1 до 1,0 ЕУ/мл в сыворотке крови ЛПС бактерий играют роль своеобразных «экзогормонов», которые выполняют адаптационную функцию, поддерживают в тонусе защитные механизмы врожденного иммунитета, обеспечивают физиологический уровень активности иммунной, свертывающей и центральной нервной систем [13, 14].

Данные процессы участвуют в поддержании хронического системного воспаления организма, которое может способствовать развитию ожирения и связанных с ним хронических болезней обмена веществ и органов пищеварения [10, 15].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить распространенности СИБРТК и характер системной эндотоксинемии в зависимости от степени конституционально-экзогенного ожирения у детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр Гастро-лайн» г. Донецка обследовано 98 детей школьного возраста (7–17 лет) с конституционально-экзогенным ожирением.

Диагноз выставлялся согласно Клиническим рекомендациям «Ожирение у детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021). Для диагностики ожирения у детей был проведен расчет индекса массы тела (ИМТ): $ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям для конкретного возраста и пола определялось стандартное отклонение (SDS) данного показателя от индивидуальных показателей нормы. Для расчета SDS ИМТ использовалась программа BO3 AnthroPlus для персональных компьютеров (<http://who.int/childgrowth/software/en/>). У всех пациентов, включенных в исследование, ИМТ был равен или был более +2,0 SDS ИМТ.

Обследованные пациенты с ожирением были разделены на подгруппы в соответствии с тяжестью заболевания. Распределение детей по степени ожирения проводили по показателю ИМТ. В подгруппу I вошли 40 пациентов с ожирением I степени (SDS ИМТ 2,0–2,5), в подгруппу II — 34 ребенка с ожирением II степени (SDS ИМТ 2,6–3,0), в подгруппу III — 24 пациента с ожирением III степени (SDS ИМТ 3,1–3,9). Группу контроля составили 30 детей с нормальной массой тела (ИМТ = $\pm 1,0$ SDS ИМТ).

Всем детям была проведена диагностика СИБРТК при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» (ООО «АМА», Россия).

Концентрацию ЛПС в сыворотке крови устанавливали с помощью адаптированного к клинике ЛАЛ-теста E-toxate (Sigma Chem. Co., США), основанного на способности эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл.

При статистическом анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка (m %). Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (хи-квадрат с учетом поправки Йейтса).

Сравнения групп количественных данных осуществляли с использованием однофакторного анализа и методов множественных сравнений: метод Шеффе (в случае нормального закона распределения); метод множественных сравнений Данна (в случае отклонения закона распределения от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволил установить, что ожирение у детей протекает у большинства пациентов на фоне развития избыточной микробной контаминации тонкой кишки фекальной микрофлорой.

Так, СИБРПК был обнаружен у 71 ($72,4 \pm 4,5\%$) ребенка с конституционально-экзогенным ожирением, что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей с нормальным ИМТ — 4 ($13,3 \pm 6,2\%$) ребенка группы контроля.

При этом выявлено, что в случае увеличения степени ожирения доля пациентов с СИБРПК также увеличивалась. Так, во всех подгруппах детей с ожирением распространенность микробиотического дисбаланса тонкой кишки была также статистически значимо ($p < 0,001$) выше относительно детей группы контроля.

Среди пациентов с I степенью ожирения СИБРПК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 24 ($60,0 \pm 7,7\%$) детей. В свою очередь, в группе детей с ожирением II степени микробиотический дисбаланс тонкой кишки был обнаружен у 25 ($77,5 \pm 7,6\%$) пациентов. Среди детей подгруппы III СИБРПК был выявлен у 22 ($91,7 \pm 5,6\%$) пациентов, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно подгруппы I.

При изучении характера системной эндотоксинемии у обследованных нами детей было установлено, что в группе контроля в большинстве случаев был выявлен физиологический уровень эндотоксинемии — 28 ($93,3 < 4,6\%$) детей. Среднее значение ЛПС в группе составило $0,6 \pm 0,1$ ЕУ/мл. Повышение уровня ЛПС в сыворотке крови выше нормативных значений установлено лишь у 2 ($6,7 < 4,6\%$) детей группы контроля.

Среди пациентов с ожирением у большинства была выявлена повышенная концентрация ЛПС в сыворотке крови — 67 ($68,4 \pm 4,7\%$) детей, что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей с нормальным ИМТ и указывало на развитие эндотоксиновой агрессии у данных пациентов.

При этом среди всех подгрупп пациентов с ожирением уровень ЛПС был статистически значимо ($p < 0,01$) больше относительно детей группы контроля. Так, в подгруппе I уровень ЛПС был повышен у 25 ($62,5 \pm 7,7\%$) пациентов, а средний его уровень составил $1,3 \pm 0,1$ ЕУ/мл. Среди детей со II степенью ожирения эндотоксиновая агрессия установлена у 24 ($70,6 \pm 7,8\%$) пациентов, а средний уровень ЛПС в группе составил $1,5 \pm 0,1$ ЕУ/мл. В подгруппе III повышение ЛПС выявлено у 18 ($75,0 \pm 8,8\%$) пациентов, а средний уровень данного показателя составил $1,7 \pm 0,1$ ЕУ/мл.

ВЫВОДЫ

Таким образом, для пациентов с конституционально-экзогенным ожирением характерно наличие микробиотического кишечного дисбаланса, одним из проявлений которого является СИБРПК. Кишечный микробный дисбаланс приводит к повышению концентрации ЛПС в сыворотке крови детей с ожирением и развитию эндотоксиновой агрессии.

Данные изменения в микробиоте кишечника могут участвовать не только в патогенезе ожирения, но и лежать в основе развития сопутствующей патологии ЖКТ и гастроэнтерологических симптомов у данных больных. Можно предположить, что проведение мероприятий по коррекции нарушений кишечной микробиоты будет способствовать нормализации системной эндотоксинемии и может стать средством борьбы с ожирением и его последствиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2016; 61: 6: 43–8.
2. Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей. Педиатр. 2021; 12 (1): 59–69.
3. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ от 9 июня 2021 г. [электронный ресурс]: URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Купаева В.А. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и ожирение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 139 (3): 79–83.
5. Davenport E.R., Sanders J.G., Song S.J. et al. The human microbiome in evolution. BMC Biol. 2017; 15(1): 127.
6. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микробиоты при COVID инфекции (научный обзор). Профилактическая и клиническая медицина. 2020; 4(77): 81–6.
7. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. Медицинский совет. 2016; 14: 88–95.
8. Налетов А.В., Карпенко Д.А., Гуз Н.П. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами. Университетская клиника. 2020; 1 (34): 34–7.
9. Новикова В.П., Гурова М.М. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит; 2016.
10. Marteau P. The gut microbiota in 20 questions. John Libbey Eurotext. 2014.
11. Karlsson F., Tremaroli V., Nielsen J., Bäckhed F. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. Diabetes. 2013; 62(10): 3341–9.
12. Zhang M., Yang X.-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. World. of Gastroenterology. 2016; 22(40): 8905–9.
13. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет — воспаления — старения, как звенья одной цепи. Патогенез. 2020; 18 (1): 82–94.
14. Аниховская И.А., Голышев И.С., Теблов К.И., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксиновой агрессии в пато-

генезе острого инфаркта миокарда. Физиология человека. 2014; 40(3): 129–33.

15. Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Калинина Е.Ю. Особенности хронического гастродуоденита у детей с сопутствующим ожирением I–II степени. Врач-аспирант. 2012; 51(2): 257–65.

REFERENCES

1. Kamalova A.A. Sovremennyye podkhody k profilaktike ozhireniya u detey. [Modern approaches to the prevention of obesity in children]. Ros. vestn. perinatol. i pediatri. 2016; 61: 6: 43–8. (in Russian).
2. Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Rychkova L.V. Ozhireniye i funktsional'nyye rasstroystva kishechnika u detey. [Obesity and functional bowel disorders in children]. Pediatr. 2021; 12 (1): 59–69. (in Russian).
3. Ozhireniye i izbytochnyy ves. [Obesity and overweight]. Informatsionnyy byulleten' VOZ ot 9 iyunya 2021 g. [elektronnyy resurs]: URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (in Russian).
4. Loranskaya I.D., Stepanova Ye.V., Kupayeva V.A. Mikroflora zheludочно-kishechnogo trakta i ozhireniye. [Microflora of the gastrointestinal tract and obesity]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 139 (3): 79–83. (in Russian).
5. Davenport E.R., Sanders J.G., Song S.J. et al. The human microbiome in evolution. BMC Biol. 2017; 15(1): 127.
6. Novikova V.P., Polunina A.V. Sostav kishechnoy mikrobioty pri COVID infektsii (nauchnyy obzor). [Gut microbiota composition in COVID infection (scientific review)]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2020; 4(77): 81–6. (in Russian).
7. Ardatskaya M.D. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoy kishke sovremennyye metody diagnostiki i podkhody k lechebnoy korrektsii. [Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine, modern diagnostic methods and approaches to therapeutic correction]. Meditsinskiy sovet. 2016; 14: 88–95. (in Russian)
8. Naletov A.V., Karpenko D.A., Guz N.P. Rasprostranennost' sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta tonkoy kishki u detey s funktsional'nymi abdominal'nymi bolevymi rasstroystvami. [The prevalence of small intestine bacterial overgrowth syndrome in children with functional abdominal pain disorders]. Universitetskaya klinika. 2020; 1 (34): 34–7. (in Russian).
9. Novikova V.P., Gurova M.M. Zheludочно-kishechnyy trakt i ozhireniye u detey. [Gastrointestinal tract and obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2016. (in Russian).
10. Marteau P. The gut microbiota in 20 questions. John Libbey Eurotext. 2014.
11. Karlsson F., Tremaroli V., Nielsen J., Bakhed F. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. Diabetes. 2013; 62(10): 3341–9.
12. Zhang M., Yang X.-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. World. of Gastroenterology. 2016; 22(40): 8905–9.
13. Yakovlev M.Yu. Kishechnyy endotoksin: immunitet — vospaleniye — starenie, kak zven'ya odnoy tsepi. [Intestinal endotoxin: immunity — inflammation — aging, as links of one chain]. Patogeneza. 2020; 18 (1): 82–94. (in Russian).
14. Anikhovskaya I.A., Golyshev I.S., Tebloyev K.I., Yakovlev M.Yu. Rol' endotoksinovoy agressii v patogeneze ostrogo infarkta miokarda. [The role of endotoxin aggression in the pathogenesis of acute myocardial infarction]. Fiziologiya cheloveka. 2014; 40(3): 129–33. (in Russian).
15. Aleshina Ye.I., Komissarova M.Yu., Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu. Osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u detey s soputstvuyushchim ozhireniyem I–II stepeni. [Features of chronic gastroduodenitis in children with concomitant obesity of I–II degree]. Vrach-aspirant. 2012; 51(2): 257–65. (in Russian).

УДК 616-056.527

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАС — ВЕРОЯТНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

© Евгения Борисовна Мильнер^{1,2}, Лидия Аркадьевна Щербак²

¹ Многопрофильная клиника «Скандинавия» общества с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР». 191186, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22-24, лит. А, пом. 50-н

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

Контактная информация:

Евгения Борисовна Мильнер — заместитель главного врача клиники по педиатрии; ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: milner-eb@avaclinic.ru ORCID 0000-0002-2427-7106

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Дети с расстройствами аутистического спектра (РАС) обладают повышенным риском развития избыточной массы тела и ожирения. Одним из ведущих факторов риска развития ожирения у детей с РАС выступает нарушение пищевого поведения. Отмечаются нарушения грудного вскармливания и принятия прикорма. Основной проблемой является избирательность (селективность) питания. Это может быть связано с сенсорной чувствительностью, предпочтениями в еде. Дети с РАС разборчивы в еде, отказываются от новых продуктов, выбирают любимый продукт в зависимости от формы, текстуры, цвета, испытывают трудности с едой в обычных ресторанах или в школе, сопротивляются сидению за столом, бросают пищу. Они привержены различным гастрономическим ритуалам: сервировке (своей привычной посудой, окружению), месту и времени приема пищи, способу кулинарной обработки и консистенции пищи, температуре, цвету. Отмечаются неохоты — боязнь новых продуктов. Пищевое поведение детей с РАС характеризуется выбором ограниченного набора продуктов или употреблением одного блюда или продукта. При этом многие дети выбирают высококалорийную пищу, продукты, богатые жирами. Употребления фруктов, овощей, мяса (с волокнами) дети с РАС, как правило, избегают. Нередко они выбирают вредные высококалорийные продукты (сладкие напитки, чипсы, конфеты, переработанные продукты, простые углеводы). Расход энергии при этом низкий. У многих пациентов с РАС наблюдается эмоциональное переедание или наоборот медлительность при приеме пищи. Зачастую это приводит к развитию избыточной массы тела, ожирению. Пищевое поведение может быть скорректировано при помощи различных техник и методик, разработки индивидуальных диет. Целесообразно использовать комплексный подход (прикладной анализ поведения (ПАП), сенсорная интеграция, повышение двигательной активности, развитие моторики, музыкотерапия). При отсутствии коррекции и лечения нарушений пищевого поведения симптомы никогда самостоятельно не проходят, а только усугубляются.

Ключевые слова: РАС; пищевое поведение; расстройства; селективность; избирательность; сенсорная чувствительность; неохота; кулинарные ритуалы; стереотипность.

EATING BEHAVIOR IN CHILDREN WITH ASD AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF OBESITY

© Evgeniya B. Milner^{1,2}, Lidiya A. Scherbak²

¹ Multidisciplinary Clinic "Scandinavia" of the limited liability company "AVA-PETER". 191186, Saint-Petersburg, Nevsky pr., 22-24, letter A, room 50-n

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

Contact information:

Evgeniya B. Milner — Deputy Chief Physician Clinics for pediatrics; Assistant at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course in general childcare. E-mail: milner-eb@avaclinic.ru ORCID 0000-0002-2427-7106

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: Children with ASD are at increased risk of developing overweight and obesity. Eating disorder is one of the leading risk factors for the development of obesity in children with ASD. Breastfeeding and complementary feeding disorders are noted. The main problem is food selectivity (selectivity). It could be related to sensory sensitivity, eating habits. Children with ASD are picky about food, refuse new foods, choose their favorite food

depending on shape, texture, color, have difficulty eating in restaurants or at school, resist sitting at the table, and throw food. They are committed to various gastronomic rituals: serving (their usual dishes, surroundings), place and time of eating, the way of cooking and food consistency, temperature, color. Neophobia is noted — fear of new products. The eating behavior of children with ASD is characterized by the choice of a limited set of foods or the consumption of one meal or product. At the same time, many children choose high-calorie foods, processed foods. Children with ASD avoid eating fruits and vegetables and meat, they often choose unhealthy food (sweet drinks, sweet snacks, chips, fast food). At the same time, energy consumption is low. Many patients with ASD experience emotional overeating or slowness in eating. This often leads to the development of overweight and obesity. Eating behavior can be corrected with different methods and special skills. In particular, a gluten-free diet is used. It is advisable to use an integrated approach (ABA therapy, sensory integration, increased physical activity, motor skills development, music therapy). In the absence of correction and treatment of eating disorders, symptoms never go away on their own, but only worsen.

Key words: ASD; eating behavior; disorders, selectivity; selectivity; sensory sensitivity; neophobia; culinary rituals; stereotyping.

Избыточная масса тела и ожирение становятся все более распространенными нарушениями, встречающимися в педиатрической практике. В настоящее время накоплено немало сведений, указывающих на то, что дети с расстройствами аутистического спектра (РАС) обладают повышенным риском развития избыточной массы тела и ожирения [25]. Анализ статистических данных показывает, что распространенность избыточной массы тела значительно выше среди детей с РАС по сравнению с населением в целом, причем различия проявляются уже в возрасте от 2 до 5 лет [11].

В исследованиях зарубежных авторов, в частности А.М. Egan, показано, что среди детей с аутизмом 17,16% имели процентиль индекса массы тела (ИМТ) в диапазоне избыточного веса, а 21,89% имели процентиль ИМТ в диапазоне ожирения. Ни назначенные психотропные препараты, ни адаптивное функционирование не были связаны с тем, страдает ли ребенок избыточной массой тела или ожирением [9]. В исследованиях Carol Curtin показано, что для детей с РАС общая распространенность группы риска по избыточной массе тела составляла 35,7%, а распространенность избыточной массы тела — 19% [7].

Расстройство аутистического спектра — это расстройство нервной системы (нарушение развития), характеризующееся нарушениями социальных и коммуникативных навыков, а также повторяющимся и ограничительным поведением. Дети с РАС подвержены более высокому риску развития избыточного веса или ожирения, чем дети с типичным развитием. Детское ожирение связано с неблагоприятными последствиями для здоровья, включая резистентность к инсулину, диабет, болезни сердца и некоторые виды рака. Важно отметить, что в качестве ключевых факторов, выступающих в качестве пускового механизма развития ожирения, выступают факторы образа жизни и биологические факторы, а также вторичные сопутствующие забо-

левания и лекарства. У детей с РАС присутствуют определенные факторы риска, способствующие формированию избыточной массы тела (поведенческие реакции, проблемы со сном, эндокринные нарушения, нарушения кишечного микробиоценоза, нарушения пищевого поведения, прием лекарственных средств). Одним из ведущих факторов риска развития ожирения у детей с РАС выступает нарушение пищевого поведения [11].

В настоящее время проводятся обширные исследования для понимания ожирения среди педиатрической популяции в целом, однако исследований распространенности ожирения у детей с нарушениями развития мало. Недостаточно изучена роль нарушений пищевого поведения в развитии ожирения и избыточной массы тела у детей с нарушениями в развитии [7].

Цель исследования — рассмотреть особенности пищевого поведения детей с РАС и определить его роль в развитии ожирения.

Оценка частоты избыточного веса и ожирения у детей и подростков с РАС была проведена различными зарубежными и отечественными авторами. Все полученные данные примерно сопоставимы.

Aviva Must и соавт. [20] провели одно из крупнейших исследований распространенности ожирения среди детей. Выборку составили 43 777 детей в возрасте от 10 до 17 лет с достоверными показателями веса, роста и статуса РАС, сообщенных родителями. Результаты показывают, что несмотря на то, что общая распространенность ожирения среди детей с РАС была значительно ($p < 0,001$) выше, чем среди детей без РАС (23,1% против 14,1%, 95% доверительный интервал для разницы от 3,6 до 14,4), детский возраст достоверно ($p = 0,035$) изменил эту разницу. В многомерном логистическом регрессионном анализе, скорректированном по полу, расе/этнической принадлежности и доходу домохозяйства, шансы ожирения среди детей с РАС по сравнению с детьми без РАС монотонно увеличивались

в возрасте от 10 до 17 лет. Эта закономерность возникла из-за неизменно высокой распространенности ожирения среди детей с РАС и снижения его распространенности с возрастом среди детей без РАС [20].

Кросс-секционное исследование, проведенное в Центре развития детей при Медицинском центре Universiti Kebangsaan Malaysia на 151 ребенке с РАС в возрасте от 2 до 18 лет, показало, что среди детей с РАС распространенность избыточной массы тела ($IMT \geq 85$ -го до < 95 -го перцентиля) составляла 11,3%, а распространенность ожирения ($IMT \geq 95$ -го перцентиля) составляла 21,9%. Средний возраст детей с РАС с избыточным весом/ожирением был выше; 8,5 лет (IQR 5,81–10,13) по сравнению с группой с нормальным/недостаточным весом — 6,33 года (IQR 4,75–7,7) с p -значением 0,001. Факторами риска высокого IMT у этих детей оказались старший детский возраст, высокий IMT матери, старший отцовский возраст, низкая физическая активность, низкая вероятность отказа от еды и высокая вероятность селективности питания [11].

Определенный интерес представляют исследования, проведенные Arthur Kummer и соавт. [13]. Так, в период с августа по ноябрь 2014 года антропометрические измерения были получены у 69 амбулаторных пациентов с РАС ($8,4 \pm 4,2$ года) и 19 контрольных пациентов без нарушений развития ($8,6 \pm 2,9$). Родители пациентов с РАС также измеряли свои антропометрические параметры. Избыточный вес был определен как перцентиль ≥ 85 ; ожирение как перцентиль ≥ 95 ; и недостаточный вес как перцентиль ≤ 5 . Для взрослых избыточный вес определялся как IMT от 25 до 30 kg/m^2 , а ожирение — как IMT выше 30 kg/m^2 .

В результате было показано, что дети и подростки с РАС имели более высокий перцентиль IMT ($p < 0,01$) и z -показатель ($p < 0,01$), чем в контрольной группе, а также повышенную частоту избыточного веса и ожирения ($p = 0,04$). Авторы приходят к выводу о том, что дети и подростки с РАС подвержены более высокому риску избыточного веса и ожирения, чем дети без проблем развития [13].

Аналогичное исследование было проведено Yong-Jiang Li и соавт. [16]. Показано, что люди с РАС достоверно чаще страдают ожирением и избыточной массой тела, чем люди без нарушений в развитии. Всего в метаанализ было включено 95 исследований. Объединенные оценки распространенности ожирения, избыточной и недостаточной массы тела составили 21,8, 19,8 и 6,4% у лиц с РАС. При анализе подгрупп наблюдалась тенденция к увеличению распространенности нездоровой массы тела у детей в возрасте от 2 до 5 лет и у взрослых с РАС (ожирение — от 16,7 до 31,3%, избыточная масса тела — от 16,2 до 27,2%, недостаточная мас-

са тела — от 5,3 до 8,6%) и у детей от 6 до 12 лет (ожирение — от 13,5 до 19,3%, избыточный вес — от 18,8 до 31,2%). Тревожная эпидемия ожирения и избыточного веса среди людей с РАС подчеркнула необходимость контроля веса у данной категории лиц [16].

Чем тяжелее РАС, тем выше вероятность развития ожирения. Среди детей с РАС дети с тяжелыми симптомами РАС в 1,7 раза (95% ДИ 1,1–2,8) чаще были классифицированы как дети с избыточным весом/ожирением по сравнению с детьми с легкими симптомами РАС [15].

У многих детей с РАС избыточная масса тела связана с проблемами со сном, употреблением мелатонина, аффективными проблемами, нарушением пищевого поведения [27]. У детей с РАС отмечается ограниченное разнообразие продуктов питания, а неадекватность некоторых приемов пищи предполагает, что рутинный мониторинг детей с РАС должен включать оценку их диетических привычек, а также антропометрические измерения [24].

В большинстве исследований показано, что причиной широкого распространения избыточной массы тела и ожирения у детей с РАС являются нарушения пищевого поведения. Дети и подростки с РАС чаще сталкиваются с проблемами питания, чем их обычно развивающиеся сверстники. Нарушения грудного вскармливания и принятия прикорма были описаны в большинстве исследований, оценивающих ранний анамнез с РАС. Среди различных форм поведения во время еды и приема пищи, выявленных у детей и подростков с РАС, наиболее распространенной была избирательность питания [18].

Проблемы с питанием у людей с РАС часто связаны с сенсорной чувствительностью, предпочтениями в еде и двигательными проблемами. До сих пор мало что известно о лечении расстройств пищевого поведения и проблем с питанием у людей с РАС. При диагностике и лечении расстройств пищевого поведения и проблем с питанием у людей с РАС важно принимать во внимание поведенческие характеристики, ведущие репрезентативные каналы детей с РАС [24].

Среди детей с РАС широко распространены нарушения сенсорной обработки, что приводит к высокой избирательности питания. Во многих отечественных и зарубежных исследованиях активно обсуждается возможный вклад сенсорных факторов, таких как сенсорная чувствительность, селективность питания. Однако этот вопрос все еще в полной мере не изучен. Подчеркивается необходимость междисциплинарного подхода к управлению атипичным режимом питания у детей с расстройствами аутистического спектра [6].

Это исследование выявило поведение маленьких детей (3–6 лет) с РАС во время приема пищи и

сравнило это поведение с детьми с типичным развитием, соответствующим возрасту, полу и этнической принадлежности. Родители детей с РАС ($n = 24$) и детей с типичным развитием ($n = 24$) предоставляли данные о времени, месте приема пищи и поведении, описывали предпочтения и поведение в еде, а также проблемы с питанием. Беспокойство родителей значительно усилилось после 1 года у детей с РАС. Результаты сопоставленного анализа показали существенные различия между парами детей в поведении во время приема пищи. Все больше детей с РАС были разборчивы в еде, отказывались от новых продуктов, выбирали любимый продукт в зависимости от формы, текстуры, цвета, имели проблемы с рвотными массами, испытывали трудности с едой в обычных ресторанах или в школе, сопротивлялись сидению за столом и бросали или выкидывали еду. Подобного поведения дети с нормальным развитием не проявляли [22].

Дети с РАС характеризуются нарушением пищевого поведения, привержены различным гастрономическим ритуалам: сервировке (своей привычной посудой, окружению), месту и времени приема пищи, способу кулинарной обработки и консистенции пищи, температуре, цвету [8, 9]. Нарушения пищевого поведения, пищевые неохоты бывают первыми симптомами формирования РАС [2].

Селективность питания — распространенная проблема у детей с РАС, которая отрицательно сказывается на достаточности питательных веществ и времени приема пищи в семье [14].

Данная особенность проявляется отказом от еды, выбором ограниченного набора продуктов или употреблением одного блюда или продукта. Описаны случаи, когда пищевые неохоты являются первыми клиническими проявлениями заболевания [9]. Кроме того, у многих пациентов с РАС наблюдается эмоциональное перекармливание, медлительность при приеме пищи [1]. Избирательность питания особенно ярко выражена у детей первого года жизни, при переходе от грудного питания к общему столу. Тем не менее избирательность сохраняется вплоть до подросткового возраста, не уходит и во взрослом состоянии. Так, в исследованиях Linda G. Bandini была проведена оценка избирательности питания у 18 детей с РАС в двух временных точках (средний возраст — 6,8 и 13,2 года). В то время как случаи полного отказа от еды в целом сократились, увеличения пищевого репертуара (количества съеденных уникальных продуктов) не наблюдалось. Эти результаты подтверждают необходимость вмешательства в раннем детстве для увеличения разнообразия и пропаганды здорового питания среди детей с РАС [5].

У детей с РАС наблюдается тип питания, характеризующийся высоким потреблением энергии и жиров и низким потреблением овощей и фрук-

тов. Питание также отличается более высоким потреблением рыбы и рыбных продуктов, чем мяса. Кроме того, увеличение потребления молочных продуктов было связано с увеличением потребления злаков и макаронных изделий. Дети с РАС часто употребляли промышленные продукты с плохим питательным качеством, например напитки, сладости, закуски и хлебобулочные изделия. Среди детей с РАС преобладают дети, которые потребляют большое количество калорий (при этом поступление существенно выше расхода), преобладают жиры животного происхождения, нередко наблюдается превышение норм потребления кальция и витамина С, вместе с тем снижено потребление железа, йода, витаминов группы В [21].

У детей с РАС отмечается нарушение регуляции метаболизма аминокислот, повышенный уровень гомоцистеина и снижение концентрации фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ и витамина D, что может рассматриваться в качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики РАС [23]. У детей с аутизмом статистически значимо чаще наблюдается гиперчувствительность к злаковым и молочным продуктам [4].

Кроме того, у детей с РАС отмечаются недостаточные знания о здоровом питании, которые коррелируют с уровнем их двигательной и моторной активности. В исследовании, проведенном Ting Liu и соавт. [17], участвовал 51 ребенок с РАС (5 девочек и 46 мальчиков) в возрасте от 7 до 12 лет. Результаты показали, что 20% участников страдали ожирением, 17% имели избыточный вес и 12% имели недостаточный вес. Данные по знаниям в области питания показали, что 55% детей набрали менее 70% по точности в опросе по вопросам питания. Корреляционный анализ Пирсона выявил значительную положительную взаимосвязь между ловкостью рук МАВС-2 и знаниями о питании ($r = 0,327$, $p < 0,01$), а также между навыками баланса МАВС-2 и знаниями о питании ($r = 0,413$, $p < 0,01$). Была также обнаружена значимая отрицательная связь между ИМТ и навыками баланса МАВС-2 ($r = -0,325$, $p < 0,01$). Результаты исследования показывают, что знание питания и двигательная компетентность могут быть ключевыми факторами, влияющими на ИМТ у детей с РАС, и поэтому необходимы вмешательства, направленные на обе стороны уравнения баланса энергии [17].

Доказано, что закреплению расстройств в приеме пищи способствуют родители. Чрезмерно эмоциональная реакция в ответ на отказ от еды, более частые кормления, постоянный доступ к желаемым продуктам только усугубляют симптомы. Даже при оказании высококвалифицированной помощи не удается расширить рацион и привить правильные пищевые привычки у детей, родители которых

не соблюдают рекомендации и подкрепляют неправильное поведение во время кормлений. Нарушения пищевого поведения при РАС оказывают неблагоприятное влияние на развитие болезни, вызывая дефицит нутриентов, усугубляя патологию желудочно-кишечного тракта и нарушение нормального состава микробиоты кишечника, тем самым замыкая порочный круг [3].

Одним из эффективных средств коррекции пищевого поведения детей с РАС является музыкотерапия, сочетающаяся с ритмичными физическими упражнениями [26]. Коррекция нарушений пищевого поведения должна быть многопрофильной. В первую очередь она должна быть направлена на расширение уровня физической активности, улучшение моторики, нормализацию сна, повышение уровня знаний о здоровом питании [12].

Пищевое поведение может быть скорректировано при помощи диетотерапии [8, 19]. В частности, используется безглютеновая диета. Установлено, что при соблюдении длительной безглютеновой диеты отмечаются изменения нутритивного статуса у детей и подростков. У пациентов обнаруживается снижение ИМТ (у каждого третьего больного). Показатель уровня довольствия от еды у пациентов, имеющих ограничение в питании, выявлен в пределах 8–15 баллов, среднее значение при этом составило $10,9 \pm 2,5$. А среди обследуемых, не соблюдавших БГД/БКД, показатели находились в коридоре 8–16 (среднее $11,5 \pm 2,5$).

Пищевая избирательность у больных на БГД/БКД диагностируется в коридоре 1–18 баллов (среднее $14,4 \pm 1,80$), а у детей со свободным питанием — в интервале 10–22 баллов (среднее $15,45 \pm 2,55$). По мере взросления пищевая избирательность у детей, приверженных к диетотерапии, снижается с большей скоростью ($r = -0,39$), чем у пациентов, не включающих диетотерапию в комплекс терапевтических мероприятий ($r = -0,28$), что можно объяснить наличием привыкания к длительным ограничениям в питании. Уровень эмоционального переедания у пациентов 1-й группы определяется в интервале от 4 до 18 баллов, так же как и во 2-й группе, но в 1-й группе среднее значение составило $8,6 \pm 3,4$, у обследуемых 2-й группы средний показатель оказался ниже и составил $7,4 \pm 2,8$. Эмоциональное переедание с возрастом понижается ($r = -0,21$) у детей первой группы, а у детей 2-й группы незначительно возрастает ($r = 0,09$).

Желание пить у пациентов, использующих диетотерапию, определялось в коридоре 5–11 баллов (среднее $7,0 \pm 1,3$), а в группе пациентов, не соблюдающих БГД/БКД, отмечается более широкий диапазон значений, они находились в интервале от 4 до 13 баллов (среднее $6,66 \pm 2,1$). В обеих группах с возрастом желание пить незначительно возраста-

ет, при этом у пациентов 1-й группы показатель изменяется быстрее ($r = 0,30$), чем у детей 2-й группы ($r = 0,23$) [1].

При отсутствии коррекции и лечения нарушений пищевого поведения симптомы никогда самостоятельно не проходят, а только усугубляются. Терапия расстройств питания должна проводиться после оценки общего состояния здоровья, одновременно с лечением патологии желудочно-кишечного тракта и коррекцией нутритивного статуса [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bavykina I.A., Zviagin A.A., Bavykin D.V. Sobliudenie dietoterapii kak factor izmeneniya pishchevogo povedeniya u detei s rasstroistvom autisticheskogo spectra. *Medicina: teoria i practica*. 2019; 4(1): 183–9.
2. Poliakova S.I. Pishchevaia neperenosimost i kishhechnaya microbiota u detei s rasstroistvom autisticheskogo. *Pediatrica*. 2018; 97(2): 187–93.
3. Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Globenko N.E. Osobennosti pishchevogo statusa i pitania s rasstroistvom autisticheskogo spectra. *Voprosy pitania*. 2021; 90(5): 67–76.
4. Khudiakova M.I., Cyrevko N.A., Skirnevskaya A.V. et al. Osobennosti pishchevoy giperchuvstvitelnosti u detei s rasstroistvom autisticheskogo spectra. *Actualnaia biomedicinskaia nauka*. 2019; 4(5): 60–7.
5. Bandini L.G. Changes in Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017; 47(2): 439–46. DOI: 10.1007/s10803-016-2963-6.
6. Cermak S.A. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110(2): 238–46. DOI: 10.1016/j.jada.2009.10.032.
7. Curtin C. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatr*. 2005; 5: 48. DOI: 10.1186/1471-2431-5-48.
8. Dhaliwal K.K. Risk Factors for Unhealthy Weight Gain and Obesity among Children with Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13): 32–85. DOI: 10.3390/ijms20133285.
9. Egan A.M. Obesity in young children with autism spectrum disorders: prevalence and associated factors. *Child Obes*. 2013; 9(2): 125–31. DOI: 10.1089/chi.2012.0028.
10. Hill A.P. Obesity and Autism. *Pediatrics*. 2015; 136(6): 1051–61. DOI: 10.1542/peds.2015-1437.
11. Kamal N.N. Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder and Associated Risk Factors. *Front Pediatr*. 2019; 7: 38. DOI: 10.3389/fped.2019.00038.
12. Killian H.J. Weight Management Outcomes of Youth with Autism Spectrum Disorder Seeking Treatment

- from a Multidisciplinary Team. *J Autism Dev Disord.* 2021; 1(9). DOI: 10.1007/s10803-021-04982-1.
13. Kummer A. Frequency of overweight and obesity in children and adolescents with autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(1): 71–7. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.06.013.
 14. Lawson L.M. Sensory Patterns, Obesity, and Physical Activity Participation of Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Occup Ther.* 2016; 70(5): 1–8. DOI: 10.5014/ajot.2016.021535.
 15. Levy S.E. Relationship of Weight Outcomes, Co-Occurring Conditions, and Severity of Autism Spectrum Disorder in the Study to Explore Early Development. *J Pediatr.* 2019; 205: 202–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.003.
 16. Li Y.J. Global prevalence of obesity, overweight and underweight in children, adolescents and adults with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020; 21(12): 113–23. DOI: 10.1111/obr.13123.
 17. Liu T. Nutrition, BMI and Motor Competence in Children with Autism Spectrum Disorder. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(5): 135. DOI: 10.3390/medicina55050135.
 18. Margari L. Eating and Mealtime Behaviors in Patients with Autism Spectrum Disorder: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 2083–2102. DOI: 10.2147/NDT.S224779.
 19. Marí-Bauset S. Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45(1): 203–12. DOI: 10.1007/s10803-014-2205-8.
 20. Must A. The Effect of Age on the Prevalence of Obesity among US Youth with Autism Spectrum Disorder. *Child Obes.* 2017; 13(1): 25–35. DOI: 10.1089/chi.2016.0079.
 21. Plaza-Diaz J. Dietary Patterns, Eating Behavior, and Nutrient Intakes of Spanish Preschool Children with Autism Spectrum Disorders. *Nutrients.* 2021; 13(10): 35–51.
 22. Provost B. Mealtime behaviors of preschool children: comparison of children with autism spectrum disorder and children with typical development. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2010; 30(3): 220–33. DOI: 10.3109/01942631003757669.
 23. Ranjan S., Nasse J.N. Nutritional Status of Individuals with Autism Spectrum Disorders: Do We Know Enough? *Advances in Nutrition.* 2015; 6(4): 397–407.
 24. Spek A.A. Eating problems in individuals with autism spectrum disorder (ASD) but no intellectual impairment. *Tijdschr Psychiatr.* 2015; 57(10): 749–56.
 25. Walls M. Prevention and Management of Obesity in Children with Autism Spectrum Disorder Among Primary Care Pediatricians. *J Autism Dev Disord.* 2018; 48(7): 2408–17. DOI: 10.1007/s10803-018-3494-0.
 26. Woodman A.C. The Effect of Music on Exercise Intensity among Children with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2018; 7(3): 38. DOI: 10.3390/jcm7030038.
 27. Zuckerman K.E. Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(7): 1708–19. DOI: 10.1007/s10803-014-2050-9.

REFERENCES

1. Bavykina I.A., Zviagin A.A., Bavykin D.V. Sobliudenie dietoterapii kak factor izmeneniya pishchevogo povedeniya u detei s rasstroistvom autisticheskogo spectra. *Medicina: teoria i practica.* 2019; 4(1): 183–9.
2. Poliakova S.I. Pishchevaia neperenosimost I kishechnaya microbiota u detei s rasstroistvom autisticheskogo. *Pediatrics.* 2018; 97(2): 187–93.
3. Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Globenko N.E. Osobennosti pishchevogo statusa i pitania s rasstroistvom autisticheskogo spectra. *Voprosy pitania.* 2021; 90(5): 67–76.
4. Khudiakova M.I., Cyarevko N.A., Skirnevskaya A.V. et al. Osobennosti pishchevoy giperchuvstvitelnosti u detei s rasstroistvom autisticheskogo spectra. *Actualnaia biomedicinskaia nauka.* 2019; 4(5): 60–7.
5. Bandini L.G. Changes in Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(2): 439–46. DOI: 10.1007/s10803-016-2963-6.
6. Cermak S.A. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110(2): 238–46. DOI: 10.1016/j.jada.2009.10.032.
7. Curtin C. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatr.* 2005; 5: 48. DOI: 10.1186/1471-2431-5-48.
8. Dhaliwal K.K. Risk Factors for Unhealthy Weight Gain and Obesity among Children with Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(13): 32–85. DOI: 10.3390/ijms20133285.
9. Egan A.M. Obesity in young children with autism spectrum disorders: prevalence and associated factors. *Child Obes.* 2013; 9(2): 125–31. DOI: 10.1089/chi.2012.0028.
10. Hill A.P. Obesity and Autism. *Pediatrics.* 2015; 136(6): 1051–61. DOI: 10.1542/peds.2015-1437.
11. Kamal N.N. Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder and Associated Risk Factors. *Front Pediatr.* 2019; 7: 38. DOI: 10.3389/fped.2019.00038.
12. Killian H.J. Weight Management Outcomes of Youth with Autism Spectrum Disorder Seeking Treatment from a Multidisciplinary Team. *J Autism Dev Disord.* 2021; 1(9). DOI: 10.1007/s10803-021-04982-1.

13. Kummer A. Frequency of overweight and obesity in children and adolescents with autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(1): 71–7. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.06.013.
14. Lawson L.M. Sensory Patterns, Obesity, and Physical Activity Participation of Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Occup Ther.* 2016; 70(5): 1–8. DOI: 10.5014/ajot.2016.021535.
15. Levy S.E. Relationship of Weight Outcomes, Co-Occurring Conditions, and Severity of Autism Spectrum Disorder in the Study to Explore Early Development. *J Pediatr.* 2019; 205: 202–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.003.
16. Li Y.J. Global prevalence of obesity, overweight and underweight in children, adolescents and adults with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020; 21(12): 113–23. DOI: 10.1111/obr.13123.
17. Liu T. Nutrition, BMI and Motor Competence in Children with Autism Spectrum Disorder. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(5): 135. DOI: 10.3390/medicina55050135.
18. Margari L. Eating and Mealtime Behaviors in Patients with Autism Spectrum Disorder: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 2083–2102. DOI: 10.2147/NDT.S224779.
19. Mari-Bauset S. Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45(1): 203–12. DOI: 10.1007/s10803-014-2205-8.
20. Must A. The Effect of Age on the Prevalence of Obesity among US Youth with Autism Spectrum Disorder. *Child Obes.* 2017; 13(1): 25–35. DOI: 10.1089/chi.2016.0079.
21. Plaza-Diaz J. Dietary Patterns, Eating Behavior, and Nutrient Intakes of Spanish Preschool Children with Autism Spectrum Disorders. *Nutrients.* 2021; 13(10): 35–51.
22. Provost B. Mealtime behaviors of preschool children: comparison of children with autism spectrum disorder and children with typical development. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2010; 30(3): 220–33. DOI: 10.3109/01942631003757669.
23. Ranjan S., Nasse J.N. Nutritional Status of Individuals with Autism Spectrum Disorders: Do We Know Enough? *Advances in Nutrition.* 2015; 6(4): 397–407.
24. Spek A.A. Eating problems in individuals with autism spectrum disorder (ASD) but no intellectual impairment. *Tijdschr Psychiatr.* 2015; 57(10): 749–56.
25. Walls M. Prevention and Management of Obesity in Children with Autism Spectrum Disorder Among Primary Care Pediatricians. *J Autism Dev Disord.* 2018; 48(7): 2408–17. DOI: 10.1007/s10803-018-3494-0.
26. Woodman A.C. The Effect of Music on Exercise Intensity among Children with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2018; 7(3): 38. DOI: 10.3390/jcm7030038.
27. Zuckerman K.E. Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(7): 1708–19. DOI: 10.1007/s10803-014-2050-9.

УДК 618.2/.7+616-053.3-007.11+613.287.8+577.175.724+613.6

ИЗБЫТОЧНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

© Анна Евгеньевна Гречкина, Анна Юрьевна Соломаха

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

Контактная информация:

Анна Юрьевна Соломаха — ассистент; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Известно, что закладка, формирование и развитие органов и систем происходит во внутриутробном периоде и в раннем детском возрасте. Вследствие этого большое внимание уделяется рациональному питанию детей первого года жизни, достаточной продолжительности грудного вскармливания и оптимальному соотношению нутриентов, что оказывает существенное влияние на здоровье и развитие малыша в будущем. Общеизвестно, что грудное молоко является лучшим продуктом для кормления новорожденных и детей грудного возраста. Однако в последние годы установлено, что быстрый набор веса может наблюдаться у детей, находящихся не только на искусственном, но и на естественном вскармливании. В данной статье будут рассмотрены основные причины этого явления.

Ключевые слова: грудное вскармливание; пептидные гормоны; грудной возраст; дети.

EXCESSIVE WEIGHT GAIN IN THE FIRST HALF OF LIFE IN BREASTFED INFANTS

© Anna E. Grechkina, Anna Yu. Solomakha

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

Contact information:

Anna Yu. Solomakha — MD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: It is known that the establishment, formation and development of organs and systems occurs in the prenatal period and in early childhood. As a result, much attention is paid to the rational nutrition of children in the first year of life, a sufficient duration of breastfeeding and an optimal ratio of nutrients, which has a significant impact on the health and development of the baby in the future. It is generally accepted that breast milk is the best food for feeding newborns and infants. However, in recent years it has been established that rapid weight gain can occur in children who are not only artificially but also breastfed. This article will discuss the main reasons for this phenomenon.

Key words: breastfeeding; peptide hormones; breastfeeding age; children.

Грудное молоко уникально по своему биологическому составу. Оно способно обеспечить организм малыша всеми питательными веществами. Помимо этого, в нем содержатся такие вещества, как цитокины, пептиды, ферменты, иммуноглобулины, стероиды, полностью удовлетворяющие потребности маленького организма. В период ускоренного роста в грудном возрасте большое значение придается достаточному количеству пищевой энергии, которая идет на поддержание жизнедеятельности и развитие ребенка, термogenesis, а также обеспече-

ние физической активности малыша. Так, главным показателем достаточного потребления энергии является прибавка массы тела. В свою очередь, расход энергии можно разделить на основной обмен (50–60% общего расхода энергии), физическую активность (30–40%), термogenesis, затраты на переваривание, всасывание и синтез (5–8%). Общеизвестно, что грудное молоко является лучшим продуктом для кормления новорожденных и детей грудного возраста. Однако в последние годы установлено, что быстрый набор веса может наблюдаться у детей,

находящихся не только на искусственном, но и на естественном вскармливании [1–4].

Источником пищевой энергии являются жиры, углеводы и белки. В первые 6 месяцев жизни до 50% энергетической ценности грудного молока обеспечивается именно жировым компонентом, преимущественно триглицеридами. Кроме того, две незаменимые жирные кислоты — линолевая и α -линоленовая, являются предшественниками фосфолипидов, простагландинов и полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью, в том числе арахидоновой и докозагексаеновой. Способность организма грудных детей синтезировать эти жирные кислоты ограничена. Однако они присутствуют в необходимом и достаточном количестве в грудном молоке.

Важно отметить и тот факт, что при непродолжительном кормлении грудью ребенок не получает достаточного количества жирного «заднего молока», необходимого для полноценного роста и развития. Ведь в начале кормления новорожденному поступает так называемое «переднее» молоко голубоватого цвета. Оно вырабатывается в большом количестве и содержит много сахара (лактозы) и белка. «Заднее» же молоко поступает ребенку в конце кормления. В нем содержится больше жира, что придает ему насыщенный белый, иногда желтоватый цвет и делает высокоэнергетичным. Таким образом, нельзя отрывать ребенка от груди преждевременно, необходимо позволить высосать все «заднее» молоко, чтобы он насытился и получил необходимое количество нутриентов.

Если говорить о влиянии белков на рост и развитие малыша, то можно заострить внимание на биоактивных белках — это, прежде всего, те белки, функции которых, помимо питания клеток, включают ферментативную, стимуляцию роста, модуляцию иммунной системы и защиту от патогенных микроорганизмов. Среди биоактивных белков в грудном молоке присутствуют лактоферрин, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А, гаптокоррин, лактопероксидаза, А-лактальбумин, стимулированная липазой соль желчной кислоты, β - и κ -казеин, фактор опухолевого роста β [5]. Особого внимания заслуживает мультифункциональный протеин лактоферрин, который обладает не только бактерицидными и бактериостатическими свойствами, но и влияет в свою очередь на факторы роста. Больше всего лактоферрина содержится в молозиве, и затем со временем уменьшается.

На данный момент установлено, что ускоренный рост и прибавка в весе могут наблюдаться у детей, находящихся на грудном вскармливании. Вследствие этого исследования проводятся в двух направлениях:

- возможная зависимость массы тела новорожденных и детей первого года жизни от антропометрических показателей родителей;

- присутствие в женском молоке целого ряда гормонально-активных белков: инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), лептина, грелина, адипонектина и резистина [6–8].

Итак, было выявлено, что высокие прибавки массы тела у младенцев на исключительно грудном вскармливании встречались с одинаковой частотой в группах матерей с нормальной и избыточной массой тела [9]. Так, ИПФР-1, главный медиатор гормона роста, играет ключевую роль в эмбриональном и постнатальном росте и обладает адипогенной активностью [10]. При этом установлена взаимосвязь между его содержанием в пуповинной крови и массой тела при рождении ребенка. Информация о содержании ИПФР-1 в грудном молоке имеется во многих публикациях, сообщающих, что высокие начальные концентрации вносят вклад как в созревание кишечника у младенца, так и влияют на регуляторные функции и, что немаловажно, стимулируют быстрый рост ребенка [11–15].

Лептин — пептидный гормон, синтезируемый в адипоцитах белой жировой ткани. Он обладает анорексигенной активностью, то есть повышает энерготраты у взрослых [16]. Однако в период младенчества не обладает данным эффектом. Наоборот, гормон способствует повышенному аппетиту у малышей, помогая тем самым их выживанию на стадии отсутствия независимого питания [17]. Уровни лептина у новорожденных коррелируют с массой тела при рождении. Кроме того, установлена значительная связь между показателями неонатального лептина, содержанием минеральных веществ в костной ткани и ее плотностью, что доказывает роль этого гормона в процессах остеогенеза [18]. Известно также, что синтез лептина в ткани молочной железы женщин может регулироваться в соответствии с потребностями и состоянием ребенка. Так, у детей, находившихся на грудном вскармливании в первые месяцы жизни, установлен более высокий уровень этого гормона и его положительная корреляция с материнским индексом массы тела (ИМТ) по сравнению с их сверстниками, получавшими молочные смеси.

Грелин представляет собой гормон пептидной природы, синтезируемый преимущественно эндокринными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, гипофизом, поджелудочной железой, легкими, почками, плацентой. Он обладает выраженным липогенным свойством, влияет на секрецию соматотропного гормона (СТГ), увеличивая ее, регулирует чувство голода, возбуждает аппетит, стимулирует прием пищи, влияет на энергетический метаболизм, а также способствует накоплению жировой массы. Уровень его значительно повышается от «переднего» к «заднему» молоку, но снижается в течение лактации. Гормон способен не

только проникать из материнской плазмы в молоко, но и сам вырабатываться в ткани молочной железы.

Адипонектин грудного молока — адипоцитный гормон, секретируемый жировой тканью молочной железы [19]. Его уровень в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани [20]. Гормону отведен целый ряд разнообразных функций: регуляция метаболизма липидов и глюкозы, улучшение чувствительности к инсулину, снижение продукции глюкозы печенью и улучшение окислации жирных кислот. Он обладает сильными противовоспалительными свойствами, ингибирует провоспалительные сигналы на клетках эндотелия, снижает эффект лептина и удлиняет время прохождения пищи через желудок. Интересен тот факт, что адипонектин коррелирует с его концентрацией в сыворотке крови кормящей матери и в сыворотке крови ее малыша [21, 22]. При этом в отдельных исследованиях показана связь адипонектина женского молока со скоростью роста детей раннего возраста [21].

Резистин — адипокин (гормон жировой ткани), который способствует увеличению жира в организме, а также является регулятором гомеостаза глюкозы. Обнаружен в 2001 году, при этом было выявлено, что его количество снижается почти вдвое к 6 месяцам лактации. Представляет собой богатый цистеином белок, содержащий несколько изомеров. Резистин служит связующим звеном между ожирением и инсулинорезистентностью. При исследованиях установлено, что он угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы клетками-мишенями, являясь, таким образом, антагонистом инсулина. А в мышечной ткани — снижает потребление жирных кислот, действуя через цАМФ-зависимую протеинкиназу. Выявлен также тот факт, что у доношенных детей уровень гормона выше, чем у недоношенных. За счет регуляции глюкообразования в печени он защищает от гипогликемии новорожденных (высокое содержание в молозиве).

Долгое время считалось, что желудочно-кишечный тракт новорожденного стерилен, а его заселение микроорганизмами начинается сразу после рождения. В настоящее время использование молекулярно-генетических методов исследования позволило обнаружить микробные ДНК в меконии и доказать, что колонизация пищеварительного тракта новорожденного происходит уже в антенатальном периоде. Клеточные структуры кишечных бактерий выявлены в плаценте и амниотической жидкости до начала родов без разрыва оболочек плодного пузыря. Преобладающие бактерии в меконии — *Staphylococcus* и *Enterobacteria*, при этом обнаружены корреляции между количеством микроорганизмов и сроками гестации.

Состав микробиоты плода во многом определяется характером питания и образом жизни матери, фактом приема антибактериальных и гормональных препаратов во время беременности. Механизм родоразрешения является одним из наиболее важных факторов, влияющих на микробный пейзаж пищеварительного тракта новорожденного. Состав фекальной микрофлоры младенцев, рожденных естественным путем, сходен с микробиоценозом влагалища матери и отличается доминированием бифидобактерий *B. longum* и *B. catenulatum* spp., тогда как после кесарева сечения кишечник новорожденного колонизирован бактериями с кожи и слизистых оболочек медицинского персонала [23]. Микробиота кишечника у детей после оперативных родов отличается меньшим разнообразием, показана задержка колонизации кишечника «защитными» штаммами бактерий *Bifidobacteria* и *Bacteroides fragilis* и наблюдается более высокий уровень колонизации *Clostridium perfringens* [24]. Различия, связанные со способом родоразрешения, постепенно уменьшаются к 12 месяцам, однако скудность микробного пейзажа, задержка колонизации *Bacteroides* и снижение Th1-ответа сохраняются в течение первых двух лет жизни [25].

В постнатальном периоде на состав микрофлоры кишечника новорожденного ребенка доминантную роль оказывает способ вскармливания [26, 27]. В настоящее время при помощи генно-инженерных методов идентифицировали микроорганизмы, населяющие материнское молоко. В молоке содержится около 100 видов бактерий, при этом микробиота грудного молока формируется при проникновении микроорганизмов через лимфоидную ткань кишечника (энтеромолочный путь) либо путем эндоцитоза за счет повышения проницаемости слизистой оболочки кишечника во время родов [28]. Видовой спектр микроорганизмов грудного молока зависит от стадии лактации. Так, в молозиве преобладают лактобациллы, в дальнейшем присоединяются стафилококки и стрептококки, а в зрелом молоке большинство микроорганизмов представлено молочнокислыми бактериями. Материнское молоко обладает симбиотическими свойствами и содержит вещества-пребиотики — неперевариваемые олигосахариды, лизоцим, факторы роста, иммуномодулирующие и противовоспалительные вещества, которые способствуют размножению бактерий комменсалов и ингибируют рост патогенной флоры. Благодаря пробиотическим свойствам женского молока в составе кишечной флоры детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают бактерии-пробиотики *Lactobacillus johnsonii* / *L. gasseri*, *B. longum*, тогда как у детей на искусственном вскармливании преобладают энтеробактерии *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp., *C. difficile* и

Bacteroides. Интересно, что на первой неделе жизни состав микробного пейзажа новорожденных на смешанном и грудном вскармливании практически идентичен, но уже к 4 месяцам жизни различия становятся достоверными.

Таким образом, микробиота новорожденного, получающего материнское молоко, отличается разнообразием и по функциональным свойствам сходна с материнской флорой, а прекращение грудного вскармливания влечет за собой приближение состава микробиоты к «взрослому» типу.

В заключение следует отметить, что ценность естественного вскармливания не может вызывать сомнений, поскольку материнское молоко наиболее полно отвечает потребностям новорожденного. К быстрому набору веса у малышек может привести повышенный уровень представленных гормонов-регуляторов энергетического гомеостаза вследствие повышенной массы тела матери при беременности. Данное явление повышает риск развития ожирения у младенцев, вследствие чего необходимо проводить дальнейшие исследования в рамках этой темы и разрабатывать меры профилактики.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grunewald M., Hellmuth C., Demmelmair H. et al. Excessive weight gain during full breast-feeding. *Ann. Nutr. Metab.* 2014; 64 (3–4): 271–5.
2. Larsson M.W., Larnkjar A., Molgaard C. et al. Very high weight gain in exclusively breastfed infants: what are the causes and consequences? Of The 3rd International Conference on Nutrition and Growth. 2016: 298.
3. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста. *Педиатр.* 2018; 9(3): 24–7.
4. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Леонова И.А. Фетальное программирование и ожирение у детей. В сборнике: Трансляционная медицина. СПб.; 201: 388–415.
5. Тутельян В.А., Батурин А.К., Мартинчик А.Н. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ. Мультицентровое исследование. *Педиатрия.* 2014; 93(5): 28–31.
6. Aydin S., Kuloglu T. Copeptin adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2013; 47: 66–70. DOI: 10.1016 /j.peptides.2013.07.
7. Çatlı G., Olgaç Dündar N., Dündar B.N. Adipokines in breast milk: an update. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014; 6: 192–201. DOI: 10.4274/Jcrpe.1531.
8. Savino F., Liguori S.A. Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 42–7.
9. Гмошинская М.В., Конь И.Я., Шилина Н.М. и др. Изучение возможного программирующего влияния избыточной массы тела и ожирения у беременных женщин на физическое развитие детей первого года жизни, находящихся на исключительно грудном вскармливании. *Педиатрия.* 2016; 95(1): 57–60.
10. Melnik B.C., John S.M., Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutr. J.* 2013; 12: 103.
11. Milson S.R., Blum W.F., Gunn A.J. Temporal changes in insulin-like growth factors I and II and in insulin-like growth factor binding proteins 1, 2, and 3, in human milk. *Horm. Res.* 2008; 69: 307–11.
12. Elmlinger M.W., Hochhaus F., Loui A. et al. Insulin-like growth factors and binding proteins in early milk from mothers of preterm and term infants. *Horm. Res.* 2007; 68: 124–31.
13. Ozgurtas T., Aydin I., Turan O. et al. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulinlike growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates. *Cytokine.* 2010; 50: 192–4.
14. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *J. Pediatr. Clin. North Am.* 2013; 60: 49–74.
15. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А. и др. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. *Педиатр.* 2019; 10(1): 13–20.
16. Hainerova I.A., Lebl J. Mechanisms of appetite regulation. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 123–4.
17. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. *Вопросы практической педиатрии.* 2020; 15(4): 69–74.
18. Сукало А.В., Прилуцкая В.В., Солнцева А. и др. Современные взгляды на роль адипоцитокинов в программировании гормональных и метаболических процессов у маленьких для детей гестационного возраста. *Педиатр.* 2015; 1(09): 130–41.
19. Hainerova I.A., Lebl J. Mechanisms of appetite regulation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 123–4.
20. Bronsky J., Mitrova K., Karpisek M. et al. Adiponectin, AFABP, and leptin in human breast milk during 12 months of lactation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 474–7. DOI: 10.1097/ mpq.0b013e-3182062fcc.
21. Savino F., Lupica M., Benetti S. et al. Adiponectin in breast milk: relation to serum adiponectin concentration in lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 1058–62.

22. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатр.* 2019; 10(2): 83–7.
23. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(6): 852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
24. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroides* colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014; 63(4): 559–66.
25. Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Митиш М.Д. и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16(1): 29–38.
26. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г. и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. СПб.; 2020.
27. Новикова В.П., Волкова И.С. Физическое развитие детей первого года жизни в зависимости от показателей массы тела при рождении. В сборнике: *актуальные вопросы педиатрии и перинатологии. Сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова».* СПб.; 2015: 263–4.
28. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(3): 544–51. DOI: 10.3945/ajcn.112.037382.
6. Aydin S., Kuloglu T. Copeptin adiponin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2013; 47: 66–70. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.07.
7. Çatlı G., Olgaç Dünder N., Dünder B.N. Adipokines in breast milk: an update. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014; 6: 192–201. DOI: 10.4274/Jcrpe.1531.
8. Savino F., Liguori S.A. Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 42–7.
9. Gmoshinskaya M.V., Kon' I.Ya., Shilina N.M. i dr. Izucheniye vozmozhnogo programmiruyushchego vliyaniya izbytochnoy massy tela i ozhireniya u beremennykh zhenshchin na fizicheskoye razvitiye detey pervogo goda zhizni, nakhodyashchikhsya na isklyuchitel'no grudnom vskarmivanii. [To study the possible programming influence of overweight and obesity in pregnant women on the physical development of children of the first year of life who are exclusively breastfed]. *Pediatriya.* 2016; 95(1): 57–60. (in Russian).
10. Melnik B.C., John S.M., Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutr. J.* 2013; 12: 103.
11. Milson S.R., Blum W.F., Gunn A.J. Temporal changes in insulin-like growth factors I and II and in insulin-like growth factor binding proteins 1, 2, and 3, in human milk. *Horm. Res.* 2008; 69: 307–11.
12. Elmlinger M.W., Hochhaus F., Loui A. et al. Insulin-like growth factors and binding proteins in early milk from mothers of preterm and term infants. *Horm. Res.* 2007; 68: 124–31.
13. Ozgurtas T., Aydin I., Turan O. et al. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulinlike growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates. *Cytokine.* 2010; 50: 192–4.
14. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *J. Pediatr. Clin. North Am.* 2013; 60: 49–74.
15. Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Martyagina M.A. i dr. Insulinopodobnyy faktor rosta i yego dinamika u detey pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materей s ozhireniyem. [Insulin-like growth factor and its dynamics in children of the first year of life born to obese mothers]. *Pediatr.* 2019; 10(1): 13–20. (in Russian).
16. Hainerova I.A., Lebl J. Mechanisms of appetite regulation. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 123–4.
17. Khavkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znachenie leptina v pediatrii. [Biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2020; 15(4): 69–74. (in Russian).

REFERENCES

18. Sukalo A.V., Prilutskaya V.V., Solntseva A. i dr. Sovremennyye vzglyady na rol' adipotsitokinov v programmirovanii gormonal'nykh i metabolicheskikh protsessov u malen'kikh dlya detey gestatsionnogo vozrasta. [Sukalo A.V., Prilutskaya V.V., Solntseva A. i dr. Sovremennyye vzglyady na rol' adipotsitokinov v programmirovanii gormonal'nykh i metabolicheskikh protsessov u malen'kikh dlya detey gestatsionnogo vozrasta]. *Pediatr.* 2015; 1(09): 130–41. (in Russian).
19. Hainerova I.A., Lebl J. Mechanisms of appetite regulation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 123–4.
20. Bronsky J., Mitrova K., Karpisek M. et al. Adiponectin, AFABP, and leptin in human breast milk during 12 months of lactation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 474–7. DOI: 10.1097/mpg.0b013e-3182062fcc.
21. Savino F., Lupica M., Benetti S. et al. Adiponectin in breast milk: relation to serum adiponectin concentration in lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 1058–62.
22. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 83–7. (in Russian).
23. Backhed F., Roswall J., PengY., et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(6): 852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
24. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroides* colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014; 63(4): 559–66.
25. Belyayeva I.A., Bombardirova Ye.P., Mitish M.D. i dr. Ontogenez i dizontogenez mikrobioty kishhechnika u detey rannego vozrasta: triggernyy mekhanizm narusheniy detskogo zdorov'ya. [Ontogenesis and dysontogenesis of the intestinal microbiota in young children: a trigger mechanism for childhood health disorders]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2017; 16(1): 29–38. (in Russian).
26. Simakhodskiy A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G. i dr. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition for a healthy and sick child]. Chast' I. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian).
27. Novikova V.P., Volkova I.S. Fizicheskoye razvitiye detey pervogo goda zhizni v zavisimosti ot pokazateley massy tela pri rozhdenii. [Physical development of children in the first year of life depending on the indicators of body weight at birth]. V sbornike: aktual'nyye voprosy pediatrii i perinatologii. sbornik rabot, posvyashchenny 35-letiyu FGBU «SZFMITS im. V.A. Almazova». Sankt-Peterburg; 2015: 263–4. (in Russian).
28. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(3): 544–51. DOI: 10.3945/ajcn.112.037382.

УДК 616.33-002.2-053.5-07-08+57.063.8+616-072.1-71

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ПОДРОСТКОВ

© Ольга Михайловна Манякина

Медицинский центр «Здоровье». 150042, г. Ярославль, ул. Парижская Коммуна, д. 8А

Контактная информация:

Ольга Михайловна Манякина — заведующая гастроэнтерологическим отделением. E-mail: omanyakina5135@mail.ru

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: *Введение.* Хронический гастрит занимает первое место в структуре патологии органов пищеварения у подростков. *Цель исследования* — установить особенности хронического гастрита в подростковом возрасте для совершенствования его диагностики и медицинского сопровождения этой категории пациентов. *Материалы и методы.* Обследовано 115 подростков 11–17 лет с хроническим гастритом. Оценивали клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных, паразитологических, эзофагогастродуоденоскопических и морфологических исследований, а также генетического типирования *Нр*, в ходе которого идентифицировали факторы патогенности *Нр* (тест-системы фирмы «ДНК-Технология», полимеразная цепная реакция). *Результаты.* Хронический гастрит в подростковом возрасте представлен его *Нр*-ассоциированным вариантом (92,2%), в 55,8% случаев наблюдается колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Нр*. При отсутствии значимых различий в клинических проявлениях заболевания у этой группы пациентов регистрируется распространенное гиперпластическое воспаление, умеренной или выраженной степени и активности с появлением признаков неопределенной атрофии слизистой оболочки желудка. *Заключение.* Программу обследования подростков с *Нр*-ассоциированным хроническим гастритом целесообразно дополнить генетическим типированием *Нр* для выявления пациентов, инфицированных его высокопатогенными штаммами.

Ключевые слова: хронический гастрит; проявления; подростки.

FEATURES OF CHRONIC GASTRITIS IN ADOLESCENTS

© Olga M. Manyakina

Medical centrum "Health". Russia, 150042, Yaroslavl, Paris Commune str., 8A

Contact information:

Olga M. Manyakina — Head of the Gastroenterology Department. E-mail: omanyakina5135@mail.ru

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: *Introduction.* Chronic gastritis occupies the first place in the structure of the pathology of the digestive organs in adolescents. *The aim* of the study is to establish the features of chronic gastritis in adolescence in order to improve its diagnosis and medical support for this category of patients. *Materials and methods.* 115 adolescents aged 11–17 years with chronic gastritis were examined. Clinical and anamnestic data, the results of laboratory, parasitological, esophagogastroduodenoscopic and morphological studies, as well as genetic typing of *Hp* were evaluated, during which *Hp* pathogenicity factors were identified ("DNA Technology test systems", polymerase chain reaction). *Results.* Chronic gastritis in adolescence is represented by its *Hp*-associated variant (92.2%), in 55.8% of cases there is colonization of the gastric mucosa by highly pathogenic *Hp* strains. In the absence of significant differences in the clinical manifestations of the disease, widespread hyperplastic inflammation of moderate or severe degree and activity with the appearance of signs of undetermined atrophy of the gastric mucosa is recorded in this group of patients. *Conclusion.* It is advisable to supplement the examination program of adolescents with *Hp*-associated chronic gastritis with genetic typing of *HP* to identify patients infected with its highly pathogenic strains.

Key words: chronic gastritis; manifestations; adolescents.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастрит (ХГ) занимает первое место в структуре воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта и является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. В настоящее время не вызывает

сомнения гетерогенная природа ХГ, что обусловлено разнообразием факторов риска, механизмов патогенеза воспалительных и дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [1].

В подростковом возрасте происходит сложная морфофункциональная перестройка желудочно-

кишечного тракта, что является причиной его повышенной чувствительности к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. Именно поэтому болезни системы органов пищеварения, прежде всего кислотозависимые, стабильно занимают одно из первых ранговых мест в структуре хронической патологии у подростков [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности хронического гастрита в подростковом возрасте для совершенствования его диагностики и медицинского сопровождения этой категории пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 115 подростков с ХГ в возрасте 11–17 лет, в том числе 65 мальчиков и 50 девочек. Оценивали клинико-анамнестические данные, результаты лабораторного, паразитологического обследования и эзофагогастродуоденоскопии. *Helicobacter pylori* (Hр) выявляли при микроскопии препаратов СОЖ, окрашенных по Романовскому–Гимзе, или обнаружении ДНК инфекта с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Морфологическая оценка биопсийного материала проводилась в соответствии с визуально-аналоговой шкалой. Для генетической характеристики Hр использовали тест-системы фирмы «ДНК-Технология», посредством ПЦР в геноме бактерии идентифицировали 16 факторов

патогенности: цитотоксин-ассоциированные гены (CagA, M, T, H, C, F, E); вакуолизирующий цитотоксин A (VacAs1 и VacAs2); ген цитотоксичности IceA; гены, определяющие способность Hр к адгезии и образованию биопленок (HpaA, OipA, AlpB); ген, кодирующий субъединицы уреазы B (UreB) и I (Ure I).

Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009. Достоверность различий в зависимости от характера распределения определялась по критериям Стьюдента и Манна–Уитни, в случае относительных величин (%) — с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопии гастробиоптатов Hр выявлен у абсолютного большинства подростков (92,2%), что подтверждает его ведущую роль в этиологии ХГ в этой возрастной группе [3, 4].

Известно, что выраженность патогистологических нарушений в СОЖ в значительной степени определяется штаммом Hр. В структуре генома бактерии присутствует участок (*pathogenicity island*), содержащий гены, которые кодируют образование специфических протеинов, оказывающих негативное влияние на СОЖ. Такие штаммы Hр принято называть высокопатогенными [5–7].

Генетическое типирование Hр у подростков с ХГ (n=86) позволило установить, что более чем в половине случаев (55,8%) у них выявляются высокопатогенные штаммы Hр. Частота встречаемости отдельных

Таблица 1. Частота встречаемости отдельных факторов патогенности Hр у подростков с хроническим гастритом

Table 1. Frequency of occurrence of individual Hр pathogenicity factors in adolescents with chronic gastritis

Наименование факторов патогенности Hр	Частота встречаемости, %
Цитотоксин-ассоциированный ген A / Cytotoxin associated gene A — CagA	41,9
Цитотоксин-ассоциированный ген F / Cytotoxin associated gene F — CagF	41,9
Цитотоксин-ассоциированный ген C / Cytotoxin associated gene C — CagC	53,5
Цитотоксин-ассоциированный ген M / Cytotoxin associated gene M — CagM	34,9
Цитотоксин-ассоциированный ген T / Cytotoxin associated gene T — CagT	44,2
Цитотоксин-ассоциированный ген H / Cytotoxin associated gene H — CagH	48,8
Цитотоксин-ассоциированный ген E / Cytotoxin associated gene E — CagE	55,8
Вакуолизирующий цитотоксин ген As ₁ / Vacuolating cytotoxin gen As ₁ — VacAs ₁	58,1
Вакуолизирующий цитотоксин ген As ₂ / Vacuolating cytotoxin gen As ₂ — VacAs ₂	7,0
Ген, отвечающий за адгезию / Blood group associated binding adhesion — BabA	34,9
Ген, кодирующий субъединицы уреазы B, — UreB	79,1
Ген, кодирующий субъединицы уреазы I, — UreI	34,9
Ген цитотоксичности / Induced by contact with epithelium A — IceA	27,9
Ген, влияющий на обсеменение / Outer inflammatory protein A — Oip A	62,8
Ген адгезина <i>Helicobacter pylori</i> A / Adhesin gene of <i>Helicobacter pylori</i> A — Hpa A	76,7
Адгезин-ассоциированный липопроtein A / Adherence-associated lipoprotein A — Alp A	79,1

факторов патогенности инфекта представлена в таблице 1. Обращает на себя внимание то, что у подростков с ХГ чаще всего выявлялись факторы патогенности Нр, обеспечивающие его адгезию к эпителиоцитам СОЖ и образование биопленок (Нра А, Оір А и Alp А), что способствует ее колонизации именно высокопатогенными штаммами бактерии.

На основании результатов генетического типирования Нр выделено 2 группы подростков. В основную вошло 48 пациентов, инфицированных высокопатогенными штаммами Нр, группу сравнения составили 38 больных, у которых ХГ был ассоциирован с малопатогенными штаммами бактерии.

Клинические проявления ХГ у подростков были представлены абдоминальным болевым (100%), диспептическим (100%), интоксикационным (60%) и вегетодистоническим (87,2%) синдромами. Установлено, что в обеих группах пациентов доминировали поздние боли с преимущественной локализацией в эпигастральной и пилорoduodenальной областях, чаще ноющего характера, слабой или умеренной интенсивности, исчезающие после приема пищи или самопроизвольно. Самыми распространенными диспептическими проявлениями были отрыжка воздухом или кислым, тяжесть в эпигастральной области, ощущение быстрого насыщения, снижение аппетита, галитоз, вздутие живота. Клинические проявления хронической интоксикации представлены бледностью и сухостью кожных покровов, фолликулярным кератозом, обложенностью языка. В 87,2% случаев диагностирован синдром вегетативной дистонии с преобладанием парасимпатических влияний.

Значимых межгрупповых различий в частоте и характере отдельных симптомов ХГ не зарегистрировано. Таким образом, генетическая характеристика Нр не оказывает влияния на клиническую феноменологию ХГ у подростков. Отсутствие взаимосвязи между ней и характером инфицирования СОЖ объясняется наличием сопутствующей патологии в виде сочетанного поражения желудка, двенадцатиперстной кишки, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки [8]. По результатам комплексного инструментального и лабораторного исследования у наших пациентов выявлены: дискинезия желчного пузыря (37,2%), билиарный сладж (39,5%), дисфункция сфинктера Одди (51,2%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (20,9%), лактазная недостаточность (7%), лямблиоз (50%), аскаридоз (10,5%), токсокароз (7%), сочетанная глистно-паразитарная инвазия (9,6%).

По данным гастродуоденоскопии установлено, что колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами Нр способствует расширению зоны воспаления до степени пангастрита, увеличению его вы-

раженности, формированию гиперпластического процесса, возникновению эндоскопически визуализируемых признаков атрофии. Напротив, хроническое воспаление, ассоциированное с малопатогенными штаммами Нр, чаще имеет ограниченную зону распространения (преимущественно по типу антрум-гастрита), незначительную или умеренную выраженность и поверхностный характер.

Анализ основных характеристик воспалительного процесса в СОЖ (табл. 2) показал, что присутствие в СОЖ высокопатогенных штаммов Нр значительно увеличивает выраженность и активность воспалительного процесса как в теле, так и в антральном отделе желудка, что согласуется с данными эндоскопического исследования. У пациентов основной группы достоверно чаще регистрируются морфологические признаки атрофии СОЖ, особенно в слизистой оболочке антрального отдела.

Таблица 2. Характеристики хронического воспаления слизистой оболочки желудка у подростков с хроническим гастритом (%)

Table 2. Characteristics of chronic inflammation of the gastric mucosa in adolescents with chronic gastritis (%)

Характеристика воспаления	Группа подростков	
	сравнения (n = 38)	основная (n = 48)
<i>Выраженность воспаления в теле желудка</i>		
Отсутствует	34,2	12,5**
Начальное	50,0	41,7
Умеренное	13,2	31,3*
Выраженное	2,6	14,6
<i>Активность воспаления в теле желудка</i>		
Отсутствует	34,2	12,5**
Начальная	47,4	31,3
Умеренная	5,3	25,0**
Выраженная	13,2	31,3*
<i>Выраженность воспаления в антральной области</i>		
Начальное	78,8	29,2**
Умеренное	7,9	22,9*
Выраженное	13,2	47,9***
<i>Активность воспаления в антральной области</i>		
Начальная	71,1	35,4***
Умеренная	15,8	18,8
Выраженная	13,2	45,8***
<i>Наличие признаков атрофии</i>		
Тело желудка	2,6	14,6*
Антральный отдел	15,8	41,7*

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,005$.

Результаты ряда исследований, в том числе с анализом клеточного состава желез желудка и повторным морфологическим контролем через 6 и 12 месяцев, указывают на то, что атрофия СОЖ при ХГ у подростков носит неопределенный характер. Появление ее признаков связано с активным воспалением, которое сопровождается смешанной клеточной инфильтрацией и отеком, что приводит к раздвиганию желез, имитируя их разрежение в препарате [9–11]. Истинная (определенная) атрофия СОЖ в подростковом возрасте — весьма редкое явление, сопутствующее в большинстве случаев аутоиммунному гастриту [12], в т.ч. на фоне герпетической инфекции [13, 14]. Это подтвердили результаты нашего исследования, в результате которого она выявлена только у одного пациента (1,2%) в виде появления фокусов тонкокишечной метаплазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хронический гастрит в подростковом возрасте представлен его Нр-ассоциированным вариантом (92,2%), при этом в 55,8% случаев наблюдается колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами Нр. При отсутствии значимых различий в клинических проявлениях заболевания у этой группы пациентов регистрируется распространенное гиперпластическое воспаление, которое (по данным морфологического исследования) у большей части больных характеризуется умеренной или выраженной степенью и активностью с появлением признаков неопределенной атрофии слизистой оболочки желудка. Программу обследования подростков с Нр-ассоциированным хроническим гастритом целесообразно дополнить генетическим типированием Нр для выявления пациентов, инфицированных его высокопатогенными штаммами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгалева И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий врач. 2021; 24(2): 30–4.
2. Кучма В.Р., Раппопорт И.К., Сухарева Л.М. и др. Здоровье детей и подростков в школьном онтогенезе как основа совершенствования системы медицинского обеспечения и санитарно-эпидемиологического благополучия обучающихся. Здоровоохранение Российской Федерации. 2021; 65(4): 325–33.
3. Новикова В.П., Цех О.М., Барышникова Н.В., Смирнова А.С. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Санкт-Петербурга. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 2-3: М68–М68а.

4. Листопадова А.П., Новикова В.П., Карпеева Ю.С. и др. Инфицированность *H. pylori* у детей с хроническим гастритом и сопутствующими atopическими заболеваниями. В кн.: Детская гастроэнтерология. М.–СПб.; 2019: 265–6.
5. Ткаченко Е.А., Новикова В.П., Карпеева Ю.С., Барышникова Н.В. Особенности генотипов *Helicobacter pylori* (Нр) в двенадцатиперстной кишке у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 2-3: М91–М91с.
6. Listopadova A.P., Novikova V.P., Karpeeva Yu.S. et al. Genetic feature of *H. pylori* in children with chronic gastritis and atopic dermatitis. *Helicobacter. Supplement*. 2019; S1(24): 98.
7. Спивак Е.М., Манякина О.М., Новикова В.П. и др. Особенности генетической структуры *Helicobacter pylori* у близких родственников (результаты семейного исследования). В кн.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. М.; 2020: 93–5.
8. Сапожников В.Г., Воробьева А.В. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2015; 22(1): 23–6.
9. Спивак Е.М., Левит Р.М., Хавкин А.И. и др. Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(6): 24–7.
10. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(2): 63–5.
11. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(4): 38–45.
12. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 25–9.
13. Новикова В.П., Аксенов О.А., Насыров Р.А. и др. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006; 7 (2): 117–20.
14. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010; 72(1): 33–5.

REFERENCES

1. Dolgalev I.V., Kareva E.N., Ljaljukova E.A., Pavlova N.V. Khronicheskiy gastrit: ot gistologicheskogo

- protokola do obosnovaniya etiopatogeneticheskoy terapii. [Chronic gastritis: from the histological protocol to the justification of etiopathogenetic therapy]. *Lechashij vrach*. 2021; 24(2): 30–4. (in Russian).
2. Kuchma V.R., Rappoport I.K., Suhareva L.M i dr. Zdorov'ye detey i podrostkov v shkol'nom ontogeneze kak osnova sovershenstvovaniya sistemy meditsinskogo obespecheniya i sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya obuchayushchikhsya. [The health of children and adolescents in school ontogenesis as a basis for improving the system of medical care and sanitary-epidemiological well-being of students]. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2021; 65(4): 325–333. (in Russian).
 3. Novikova V.P., Tsekh O.M., Baryshnikova N.V., Smirnova A.S. Rasprostranennost' infektsii *Helicobacter pylori* sredi naseleniya Sankt-Peterburga. [The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among the population of St. Petersburg]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2011; 2–3: M68–M68a. (in Russian).
 4. Listopadova A.P., Novikova V.P., Karpeeva Ju.S. i dr. Infitsirovannost' *H. pylori* u detey s khronicheskim gastritom i soputstvuyushchimi atopicheskimi zabolevaniyami. [*H. Pylori* infection in children with chronic gastritis and concomitant atopic diseases]. V kn.: *Detskaja gastrojenterologiya*. Moskva-Sankt-Peterburg; 2019: 265–6. (in Russian).
 5. Tkachenko E.A., Novikova V.P., Karpeeva Ju.S., Baryshnikova N.V. Gastrojenterologiya Sankt-Peterburga. Osobennosti genotipov *Helicobacter pylori* (HP) v dvenadtsatiperstnoy kishke u detey s khronicheskim gastroduodenitom (KHGD) i sindromom izbytochnogo bakterial'nogo rosta (SIBR). [Features of *Helicobacter pylori* (HP) genotypes in the duodenum in children with chronic gastroduodenitis (CGD) and bacterial overgrowth syndrome (SIBR)]. 2011; 2–3: M91–M91s. (in Russian).
 6. Listopadova A.P., Novikova V.P., Karpeeva Yu.S. et al. Genetic feature of *H. pylori* in children with chronic gastritis and atopic dermatitis. *Helicobacter*. Supplement. 2019; S1(24): 98.
 7. Spivak E.M., Manjakina O.M., Novikova V.P. i dr. Osobennosti geneticheskoy struktury *Helicobacter pylori* u blizkikh rodstvennikov (rezul'taty semeynogo issledovaniya). [Features of the genetic structure of *Helicobacter pylori* in close relatives (results of a family study)]. V kn.: *Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej*. Moskva; 2020: 93–5. (in Russian).
 8. Sapozhnikov V.G., Vorob'eva A.V. Klinicheskiye proyavleniya khronicheskikh bolezney organov pishchevareniya u detey. [Clinical manifestations of chronic digestive diseases in children]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2015; 22(1): 23–6. (in Russian).
 9. Spivak E.M., Levit R.M., Havkin A.I. i dr. Patomorfologicheskaya kharakteristika vospalitel'nogo protsessa v slizistoy obolochke zheludka pri khronicheskom gastroduodenite u detey. [Pathomorphological characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2013; 11(6): 24–7. (in Russian).
 10. Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. K voprosu ob atroficheskom gastrite v detskom vozraste. [On the issue of atrophic gastritis in childhood]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2013; 11(2): 63–5. (in Russian).
 11. Levit R.M., Spivak E.M. Sovremennyye predstavleniya ob atrofii slizistoy obolochki zheludka u detey i podrostkov. [Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2015; 13(4): 38–45. (in Russian).
 12. Levit R.M., Spivak E.M. Sovremennyye predstavleniya ob autoimmunnom gastrite v detskom vozraste. [Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2017; 15(1): 25–9. (in Russian).
 13. Novikova V.P., Aksenov O.A., Nasyrov R.A. i dr. Gerpeticheskie infekcii pri khronicheskom gastrite u lic raznogo vozrasta. [Herpetetic infections in chronic gastritis in persons of different ages]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova*. 2006; 7 (2): 117–20. (in Russian).
 14. Krulevskij V.A., Petrovskij A.N., Anichkov N.M., Novikova V.P. Hronicheskij gastrit i gerpeticheskie infekcii u lic raznogo vozrasta. [Chronic gastritis and herpetetic infections in persons of different ages]. *Arhiv patologii*. 2010; 72 (1): 33–5. (in Russian).

УДК 616.33–002.2–053.2:578.825.13

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕХЕЛИКОБАКТЕРНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ПРИ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР У ДЕТЕЙ

© Ирина Сергеевна Аккуратова-Максимова

Медицинский центр «Здоровье». 150042, г. Ярославль, ул. Парижская Коммуна, д. 8А

Контактная информация:

Ирина Сергеевна Аккуратова-Максимова — к.м.н., врач-гастроэнтеролог. E-mail: akkiren@gmail.com

Поступила: 20.10.2021**Одобрена: 23.12.2021****Принята к печати: 07.02.2022**

Резюме: *Введение.* Хронический Нр-неассоциированный гастрит у детей является малоизученным вопросом гастроэнтерологии. *Цель исследования* — установить особенности клинических проявлений и патоморфологии слизистой оболочки желудка у детей с хроническим Нр-неассоциированным гастритом при персистенции вируса Эпштейна–Барр. *Материал и методы.* Всего обследовано 235 детей 7–15 лет, среди которых выделено 35 пациентов с Нр-неассоциированным хроническим гастритом. Анализировали данные клинико-анамнестического, лабораторного паразитологического обследования, эзофагогастроэноскопии, гастробиопсии; определяли титр антител к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка. Наличие Нр выявляли гистологическим методом с окраской бактерий по Романовскому–Гимзе или при обнаружении ДНК инфекта с помощью полимеразной цепной реакции. Этим же методом регистрировали персистенцию вируса Эпштейна–Барр. *Результаты.* Частота Нр-неассоциированного хронического гастрита с персистенцией в слизистой оболочке желудка вируса Эпштейна–Барр составила 6,4%. Значимых различий клинических проявлений заболевания в зависимости от наличия или отсутствия последнего не выявлено. Нр-неассоциированный гастрит характеризуется высокой частотой лямблиоза и сочетанной глистно-паразитарной инвазии. По данным морфологического исследования, у этих пациентов регистрируется локализация поверхностного воспаления в преимущественно антральной области с незначительной выраженностью и активностью. Морфологические признаки атрофии встречаются менее чем в 10% случаев. *Заключение.* Персистенция вируса Эпштейна–Барр не оказывает влияния на характеристики воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при Нр-неассоциированном хроническом гастрите у детей.

Ключевые слова: хронический гастрит; *Helicobacter pylori*; вирус Эпштейна–Барр; дети.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NON-HELICOBACTER CHRONIC GASTRITIS WITH EPSTEIN–BARR VIRUS PERSISTENCE IN CHILDREN

© Irina S. Akkuratova-Maksimova

Medical centrum "Health". Russia, 150042, Yaroslavl, Paris Commune str., 8A

Contact information:

Irina S. Akkuratova-Maksimova — Candidate of Medical Sciences, Gastroenterologist. E-mail: akkiren@gmail.com

Received: 20.10.2021**Revised: 23.12.2021****Accepted: 07.02.2022**

Summary: *Introduction.* Chronic Hp-unassociated gastritis in children is a little-studied issue of gastroenterology. The aim of the study was to establish the features of clinical manifestations and pathomorphology of the gastric mucosa in children with chronic Hp-unassociated gastritis with the persistence of Epstein-Barr virus. *Material and methods.* A total of 235 children aged 7–15 years were examined, among which 35 patients with Hp-unassociated chronic gastritis were identified. The data of clinical and anamnestic, laboratory parasitological examination, esophagogastroduodenoscopy, gastrobopsy were analyzed; the titer of antibodies to the parietal cells of the gastric mucosa was determined. The presence of Hp was detected by histological method with the staining of bacteria according to Romanovsky–Giemse or when the DNA of the infection was detected by polymerase chain reaction. The persistence of the Epstein-Barr virus was recorded by the same method. *Results.* The frequency of Hp-unassociated chronic gastritis with persistence in the gastric mucosa of the Epstein-Barr virus was 6.4%. Significant

differences in clinical manifestations of the disease, depending on the presence or absence of the latter, were not revealed. Hp-unassociated gastritis is characterized by a high frequency of giardiasis and combined worm-parasitic invasion. According to morphological examination data, these patients have a predominant localization of superficial inflammation in the antral region with insignificant severity and activity. Morphological signs of atrophy occur in less than 10% of cases. *Conclusion.* The persistence of the Epstein-Barr virus does not affect the characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in Hp-unassociated chronic gastritis in children.

Key words: chronic gastritis; *Helicobacter pylori*; Epstein-Barr virus; children.

ВВЕДЕНИЕ

Изучению хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с Эпштейна–Барр-вирусной инфекцией, посвящено большое число исследований. В настоящее время получены убедительные научные данные, указывающие на участие этого инфекта в этиопатогенезе заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. Доказано, что персистенция вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) при Нр-ассоциированном хроническом гастрите увеличивает распространенность, выраженность и активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [1, 2]. Такая вирусно-бактериальная ассоциация является фактором неуспешности антихеликобактерной терапии и повышает риск развития аденокарциномы желудка [3, 4]. При этом исследования роли вируса Эпштейна–Барр при Нр-неассоциированном хроническом гастрите (ХГ) практически отсутствуют.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить особенности клинических проявлений и патоморфологии слизистой оболочки желудка у детей с хроническим Нр-неассоциированным гастритом при персистенции вируса Эпштейна–Барр.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для установления частоты ХГ, ассоциированного с ВЭБ-инфекцией, на первом этапе работы в условиях гастроэнтерологического стационара было обследовано 235 детей 7–15 лет (109 мальчиков и 126 девочек) с установленным ранее ХГ. Наличие Нр в препаратах СОЖ выявляли гистологическим методом с окраской бактерий по Романовскому–Гимзе или при обнаружении ДНК инфекта с помощью полимеразной цепной реакции. Этим же методом определяли персистенцию вируса Эпштейна–Барр, при этом заключение о положительном ВЭБ-статусе пациентов основывалось исключительно на обнаружении ДНК инфекта в СОЖ. В обоих случаях использовали тест-системы фирмы «ДНК-Технология» (Москва).

По результатам обследования у абсолютного большинства детей (85,1%) диагностирован Нр-ассоциированный ХГ, что соответствует данным литературы [5–7]. Нехеликобактерный ХГ установлен у 35 пациентов (14,9%), в этой группе ВЭБ был об-

наружен в 15 случаях. Таким образом, частота Нр-неассоциированного ХГ с персистенцией данного вируса составила 6,4%.

На втором этапе работы пациенты с Нр-неассоциированным ХГ были разделены на 2 группы: основную, с персистенцией ВЭБ (n = 15), и сравнения, сформированную из больных, у которых данный инфект в СОЖ не обнаруживался (n = 20).

Анализировали данные клинико-анамnestического, лабораторного обследования, эзофаго-гастродуоденоскопии, гастробиопсии с последующим морфологическим анализом материала в соответствии с визуально-аналоговой шкалой.

Для обнаружения глистно-паразитарной инвазии осуществлялись микроскопия каловых масс и дуоденального содержимого, анализ кала (соскоб) на наличие энтеробиоза, определение антител к антигенам лямблий, аскарид и токсокар методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Титр антител класса G к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка определяли по данным ИФА и набора реагентов фирмы Orgentec (Германия).

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением программы StatPlus 2009. Вариационные ряды анализировались по методу Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий в зависимости от характера распределения данных определялась по критериям Стьюдента или Манна–Уитни, в случае относительных величин (%) — с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех детей независимо от ВЭБ-статуса отмечались боли в животе. Они возникали натошак с локализацией преимущественно в эпигастральной и пилорoduоденальной областях, имели малую, реже умеренную интенсивность, ноющий характер, уменьшались или исчезали после приема пищи.

Клиническая картина диспептического синдрома отмечена в 91,4% случаев и была представлена отрыжкой воздухом, чувством быстрого насыщения или тяжести после еды.

Проявления интоксикационного синдрома: повышенная утомляемость, бледность и сухость кожных

покровов, периорбитальные тени, фолликулярный кератоз, обложенность языка зарегистрированы у 65,7% больных.

Значимые межгрупповые различия в частоте указанных синдромов и отдельных симптомов отсутствовали. Основной причиной потери специфичности клинической феноменологии при ХГ является наличие сопутствующей патологии в виде сочетанного поражения желудка, двенадцатиперстной кишки, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, тонкого и толстого кишечника [8, 9].

По данным паразитологического обследования, с высокой частотой выявлялся лямблиоз — 70 и 93,3% в группе сравнения и основной соответственно, аскаридоз диагностирован в 25 и 26,7% случаев, что более чем вдвое превышало его распространенность во всей выборке больных с ХГ — 11,9%, $p < 0,05$. Сочетанная глистно-паразитарная инвазия также значительно чаще регистрировалась в группах пациентов с Нр-неассоциированным ХГ: 25 и 26,7% против 10,2%, $p < 0,05$.

В ряде публикаций анализируется взаимосвязь персистенции ВЭБ с формированием аутоиммунного гастрита. В работах А.В. Петровского, В.П. Новиковой, В.А. Крулевского при исследовании пациентов с Нр-неассоциированными хроническими гастритами (детей и взрослых) установлено, что присутствие ВЭБ в СОЖ увеличивает частоту выявления и сывороточный уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла. Однако следует отметить, что заключение об отнесении пациента к группе ВЭБ-позитивных делалось авторами на основании результатов иммуногистохимического анализа биоптатов СОЖ (присутствие не ДНК вируса, а лишь его антигенов). Кроме того, в этих работах не проводилось сравнения больных с различным ВЭБ-статусом [10–12].

Некоторые авторы рассматривают персистенцию ВЭБ в СОЖ в качестве причины развития аутоиммунного гастрита у детей, что выражается появлением высокого титра антител к париетальным клеткам желудка (АПКЖ) [10–13]. В других исследованиях взаимосвязи инфицирования ВЭБ с уровнем АПКЖ не обнаружено [9, 14]. Результаты нашей работы показали, что повышенная концентрация АПКЖ регистрировалась лишь у 2 из 35 пациентов (5,7%), при этом никаких морфологических признаков, указывающих на наличие аутоиммунного гастрита, не зарегистрировано. Достоверные межгрупповые различия в титре АПКЖ также отсутствовали ($3,0 \pm 0,4$ и $2,1 \pm 0,4$, $p > 0,05$).

Эндоскопически визуализируемые изменения СОЖ представлены в таблице 1.

Морфологическое исследование гастробиоптатов также не выявило статистически значимых раз-

Таблица 1. Частота эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки желудка при Нр-неассоциированном хроническом гастрите у детей (%)

Изменения в слизистой оболочке желудка	Клинические группы	
	сравнения (ВЭБ–), n = 20	основная (ВЭБ+), n = 15
Распространенность процесса:		
• анtrum	85,0	86,7
• анtrum + тело желудка	15,0	13,3
Воспаление в теле желудка:		
• отсутствует	95,0	93,3
• незначительное	5,0	6,7
Воспаление в антральной области:		
• незначительное	90,0	93,3
• умеренное	10,0	6,7
Характер процесса в теле желудка:		
• отсутствует	95,0	93,3
• поверхностный	5,0	6,7
Характер процесса в антруме:		
• отсутствует	70,0	46,7
• поверхностный	30,0	53,3

Примечание: значимые межгрупповые различия отсутствуют, $p > 0,05$.

личий между ВЭБ-позитивными и ВЭБ-негативными больными (табл. 2).

Таким образом, Нр-неассоциированный ХГ у детей характеризуется преимущественной локализацией воспаления в антральной области, которое у абсолютного большинства пациентов имеет поверхностный характер, незначительную выраженность и активность. Персистенция ВЭБ не оказывает влияния на характеристики воспалительного процесса в СОЖ. Морфологические признаки атрофии СОЖ встречаются менее чем в 10% случаев.

Вопрос о взаимосвязи ВЭБ и атрофии СОЖ является предметом научной дискуссии. В ряде исследований, выполненных на взрослых пациентах, установлено, что она достоверно чаще регистрируется у ВЭБ-позитивных больных [15, 16]. Показано, что у детей с этим вариантом ХГ такая закономерность отсутствует, а появление морфологических признаков атрофии в виде уменьшения числа желез в препарате обусловлено смешанной клеточной инфильтрацией и отеком СОЖ, сопутствующих активному воспалению, и такая атрофия является не истинной, а неопределенной [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота Нр-неассоциированного хронического гастрита, сопровождающегося пер-

Таблица 2. Частота морфологических нарушений в слизистой оболочке желудка при Нр-неассоциированном хроническом гастрите у детей (%)

Изменения в слизистой оболочке желудка	Клинические группы	
	сравнения (ВЭБ–), n=20	основная (ВЭБ+), n=15
Выраженность воспаления (тело):		
• отсутствует	80,0	60,0
• незначительное	20,0	33,3
• умеренное	0,0	6,7
Активность воспаления (тело):		
• отсутствует	80,0	66,7
• незначительное	20,0	33,3
• умеренное	0,0	0,0
Выраженность воспаления (анtrum):		
• отсутствует	70,0	46,7
• незначительное	30,0	53,3
• умеренное	0,0	0,0
Активность воспаления (анtrum):		
• отсутствует	80,0	66,7
• незначительное	20,0	33,3
• умеренное	0,0	0,0
Признаки начальной атрофии слизистой оболочки антрума	10,0	6,7

Примечание: значимые межгрупповые различия отсутствуют, $p > 0,05$.

систенцией вируса Эпштейна–Барр в слизистой оболочке желудка у детей, составляет 6,4%. Такой вариант заболевания не имеет каких-либо специфических особенностей клинических проявлений, характеризуется большей частотой сопутствующего лямблиоза и сочетанной глистно-паразитарной инвазии. По данным морфологического исследования, он представлен преимущественно антрум-гастритом, воспаление у абсолютного большинства пациентов имеет поверхностный характер, незначительную выраженность и активность. Персистенция ВЭБ не оказывает влияния на характеристики воспалительного процесса, а также на возникновение атрофии слизистой оболочки желудка и уровень аутоантител к париетальным клеткам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейна–Барр-вирусной инфекции. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4): 5–12.

2. Спивак Е.М., Левит Р.М., Хавкин А.И. и др. Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(6): 24–7.
3. Аккуратова И.С., Спивак Е.М., Манякина О.М. Коинфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна–Барр как фактор неэффективности антихеликобактерной терапии хронического гастрита у подростков. Пермский медицинский журнал. 2019; 36(1): 27–30.
4. Alruwaili Z.I., Montgomery E.A. Select Epstein–Barr Virus-Associated Digestive Tract Lesions for the Practicing Pathologist. Arch. Pathol. Lab. Med. 2021; 145 (5): 562–70. DOI.org/10.5858/arpa.2019-0703-RA.
5. Новикова В.П., Цех О.М., Барышникова Н.В., Смирнова А.С. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Санкт-Петербурга. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 2-3: М68–М68а.
6. Листопадова А.П., Новикова В.П., Карпеева Ю.С. и др. Инфицированность *H. pylori* у детей с хроническим гастритом и сопутствующими atopическими заболеваниями. В кн.: Детская гастроэнтерология. М.–СПб.; 2019: 265–6.
7. Listopadova A.P., Novikova V.P., Karpeeva Yu.S. et al. Genetic feature of *H. pylori* in children with chronic gastritis and atopic dermatitis. *Helicobacter*. Supplement. 2019; S1(24): 98.
8. Сапожников В.Г., Воробьева А.В. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2015; 22(1): 23–6.
9. Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль: Филигрань; 2016: 172.
10. Петровский А.Н., Новикова В.П., Крулевский В.А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном гастрите у лиц разного возраста. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2008; 3: 87–90.
11. Новикова В.П., Аксенов О.А., Насыров Р.А. и др. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006; 7 (2):117–20.
12. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010; 72 (1): 33–5.
13. Волюнец Г.В., Хавкин А.И. Инфекционные маркеры и аутоантитела к париетальным клеткам желудка при хроническом гастрите у детей. Журнал инфектологии. 2017; 9(1): 49–50.

14. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 25–9.
15. Dursun N., Hacıhasanoglu E., Oksu O. et al. Epstein-Barr virus infection in patients with chronic gastritis without *Helicobacter pylori* infection. Turk. J. Gastroenterol. 2020; 31(3): 205–10. DOI: 10.5152/tjg.2020.18850.
16. Kartika A.V., Lizasa H., Ding D. et al. Application of biopsy samples used for *Helicobacter pylori* urease test to predict Epstein-Barr virus-associated cancer. Microorganisms. 2020; 8(6): 923. DOI.org/10.3390/microorganisms8060923.
17. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(2): 63–5.
18. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(4): 38–45.
1. Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov Ye.L., Murashkin V.Yu. Osobennosti morfologicheskikh izmeneniy slizistoy obolochki zheludka u detey v zavisimosti ot infektsiy *Helicobacter pylori* i Epshteyna-Barr-virusnoy infektsii. [Features of morphological changes in the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections]. Voprosy detskoy diyetologii. 2018; 16(4): 5–12. (in Russian).
2. Spivak Ye.M., Levit R.M., Khavkin A.I. i dr. Patomorfologicheskaya kharakteristika vospalitel'nogo protsesa v slizistoy obolochke zheludka pri khronicheskom gastroduodenite u detey. [Pathomorphological characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2013; 11(6): 24–7. (in Russian).
3. Akkuratova I.S., Spivak Ye.M., Manyakina O.M. Koinfitsirovaniye slizistoy obolochki zheludka *Helicobacter pylori* i virusom Epshteyna-Barr kak faktor neeffektivnosti antikhelikobakternoy terapii khronicheskogo gastrita u podrostkov. [Co-infection of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus as a factor in the failure of anti-*Helicobacter* therapy for chronic gastritis in adolescents]. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2019; 36(1): 27–30. (in Russian).
4. Alruwaili Z.I., Montgomery E.A. Select Epstein-Barr Virus-Associated Digestive Tract Lesions for the Practicing Pathologist. Arch. Pathol. Lab. Med. 2021; 145 (5): 562–70. DOI.org/10.5858/arpa.2019-0703-RA.
5. Novikova V.P., Tsekh O.M., Baryshnikova N.V., Smirnova A.S. Rasprostranennost' infektsii *Helicobacter pylori* sredi naseleniya Sankt-Peterburga. [The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among the population of St. Petersburg]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2011; 2–3: M68–M68a. (in Russian).
6. Listopadova A.P., Novikova V.P., Karpeyeva Yu.S. i dr. Infitsirovannost' *H. pylori* u detey s khronicheskim gastritom i soputstvuyushchimi atopicheskimi zabolevaniyami. [H. pylori infection in children with chronic gastritis and concomitant atopic diseases]. V kn.: Detskaya gastroenterologiya. Moskva-Sankt-Peterburg; 2019: 265–6. (in Russian).
7. Listopadova A.P., Novikova V.P., Karpeeva Yu.S. et al. Genetic feature of *H. pylori* in children with chronic gastritis and atopic dermatitis. *Helicobacter*. Supplement. 2019; S1(24): 98.
8. Sapozhnikov V.G., Vorob'yeva A.V. Klinicheskiye proyavleniya khronicheskikh bolezney organov pishchevareniya u detey. [Clinical manifestations of chronic diseases of the digestive system in children]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015; 22(1): 23–6. (in Russian).
9. Spivak Ye.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., Nadezhin A.S. Khronicheskiy gastroduodenit u detey: klinicheskiye varianty, osobennosti diagnostiki i lecheniya. [Chronic gastroduodenitis in children: clinical variants, features of diagnosis and treatment]. Yaroslavl': Filigran' Publ.; 2016: 172. (in Russian).
10. Petrovskiy A.N., Novikova V.P., Krulevskiy V.A. Epshteyna-Barr virusnaya infektsiya pri nekhe-likobakternom gastrite u lits raznogo vozrasta. [Epstein-Barr virus infection in non-*Helicobacter pylori* gastritis in people of different ages]. Vestnik SPbGMA im. I.I. Mechnikova. 2008; 3: 87–90. (in Russian).
11. Novikova V.P., Aksenov O.A., Nasyrov R.A. i dr. Gerpeticheskiye infektsii pri khronicheskom gastrite u lits raznogo vozrasta. [Herpetic infections in chronic gastritis in persons of different ages]. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova. 2006; 7 (2): 117–20. (in Russian).
12. Krulevskiy V.A., Petrovskiy A.N., Anichkov N.M., Novikova V.P. Khronicheskiy gastrit i gerpeticheskiye infektsii u lits raznogo vozrasta. [Chronic gastritis and herpetic infections in persons of different ages]. Arkhiv patologii. 2010; 72 (1): 33–5. (in Russian).
13. Volynets G.V., Khavkin A.I. Infektsionnyye markery i autoantitela k pariyetal'nyim kletkam zheludka pri khronicheskom gastrite u detey. [Infectious markers and autoantibodies to parietal cells of the stomach in chronic gastritis in children]. Zhurnal infektologii. 2017; 9(1): 49–50. (in Russian).
14. Spivak Ye.M., Levit R.M. Sovremennyye predstavleniya ob autoimunnom gastrite v detskom vozraste. [Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood]. Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(1): 25–9. (in Russian).
15. Dursun N., Hacıhasanoglu E., Oksu O. et al. Epstein-Barr virus infection in patients with chronic gastritis without *Helicobacter pylori* infection. Turk.

- J. Gastroenterol. 2020; 31(3): 205–10. DOI: 10.5152/tjg.2020.18850.
16. Kartika A.V., Lizasa H., Ding D. et al. Application of biopsy samples used for *Helicobacter pylori* urease test to predict Epstein–Barr virus-associated cancer. *Microorganisms*. 2020; 8(6): 923. DOI.org/10.3390/microorganisms8060923.
17. Levit R.M., Spivak Ye.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. K voprosu ob atroficheskom gastrite v det-
skom vozraste. [To the question of atrophic gastritis in childhood]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2013; 11(2): 63–5. (in Russian).
18. Spivak Ye.M., Levit R.M. Sovremennyye predstavleniya ob atrofii slizistoy obolochki zheludka u detey i podrostkov. [Modern concepts of atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015; 13(4): 38–45. (in Russian).

УДК 616.131.3-053.32-037

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Алексей Михайлович Климачев

Ярославский областной перинатальный центр. 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31в

Контактная информация:

Алексей Михайлович Климачев — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики.

E-mail: kv-184@mail.ru

Поступила: 20.10.2021**Одобрена: 23.12.2021****Принята к печати: 07.02.2022**

Резюме. *Введение.* Своевременная диагностика врожденных пороков сердца у новорожденных предполагает разработку высокоинформативных методов кардиологического скрининга и прогнозирования их течения. *Цель исследования* — разработать метод прогнозирования длительного персистирования артериального протока у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Материал и методы.* У 69 глубоконедоношенных новорожденных оценивали клинический и неврологический статус, данные лабораторного, рентгенологического, инструментального исследования. Состояние открытого артериального протока (ОАП) оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) спустя 72 часа и в первые 2 часа пятых суток жизни. Выделено 2 группы пациентов: с гемодинамически значимым и гемодинамически незначимым артериальным протоком. *Результаты.* С помощью анализа по А. Wald выявили 12 информативных критериев длительной персистенции артериального протока: гестационный возраст на момент рождения ≤ 27 недель; оценка по шкале Апгар в конце первой минуты ≤ 4 баллов; резкое ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного; выраженная мышечная гипотония; мраморность кожи; пастозность или отечность мягких тканей; наличие влажных мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации при аускультации легких; усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального и сосудистого компонентов; увеличение камер сердца, отнесенных к массе тела: конечно-диастолического размера левого желудочка $\geq 13,2$ мм/кг, левого предсердия, $\geq 8,7$ мм/кг, правого желудочка $\geq 6,0$ мм/кг. *Заключение.* На основе указанных признаков разработан способ прогнозирования риска длительного сохранения гемодинамически значимого артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела с точностью прогноза 85,7%.

Ключевые слова: открытый артериальный проток; прогнозирование персистенции; недоношенные дети.

PREDICTION OF THE COURSE OF THE OPEN ARTERIAL DUCT IN PREMATURE NEWBORNS

© Aleksey M. Klimachev

Yaroslavl Regional Perinatal Center. Russia, 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe highway, 31v

Contact information:

Aleksey M. Klimachev — Candidate of Medical Sciences, Physician of the Department of Functional Diagnostics. E-mail: kv-184@mail.ru

Received: 20.10.2021**Revised: 23.12.2021****Accepted: 07.02.2022**

Summary. *Introduction.* Timely diagnosis of congenital heart defects in newborns involves the development of highly informative methods of cardiological screening and prediction of their course. *The aim* of the study was to develop a method for predicting the long-term preservation of an arterial ductus in premature newborns with very low and extremely low body weight. *Material and methods.* Clinical and neurological status, laboratory, radiological and instrumental examination data were evaluated in 69 premature newborns. The condition of OAP was assessed using echocardiography after 72 hours and in the first 2 hours of 5 days of life. There were 2 groups of patients: with hemodynamically significant and hemodynamically insignificant arterial ductus. *Results.* Using the analysis of A. Wald, 12 informative criteria for the long-term preservation of the arterial duct were identified: gestational age at the time of birth ≤ 27 weeks; Apgar score at the end of the first minute ≤ 4 points; sharp weakening or absence of reflexes of the newborn; muscular hypotension; marbling of the skin;

pasty or puffiness of soft tissues; the presence of moist, fine-bubbled wheezing and/or crepitation during lung auscultation; strengthening of the pulmonary pattern on the X-ray due to the interstitial component and vascular component, an increase in the chambers of the heart due to body weight: the final diastolic size of the left ventricle ≥ 13.2 mm/kg; left atrium ≥ 8.7 mm/kg; right ventricle ≥ 6.0 mm/kg. Conclusion. Based on these signs, a method has been developed for predicting the risk of long-term preservation of a hemodynamically significant arterial duct in newborns with very low and extremely low body weight with a prediction accuracy of 85.7%.

Key words: open ductus arteriosus; prognosis of persistence; premature babies.

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика врожденных пороков сердца (ВПС) у новорожденных играет решающую роль в своевременном лечении пациентов, что диктует необходимость разработки и внедрения высокоинформативных методов кардиологического скрининга и прогнозирования течения ВПС [1–4]. В группе новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела самым распространенным ВПС является открытый артериальный проток (ОАП). Для этой категории детей характерно длительное сохранение данной фетальной коммуникации, процесс закрытия которой в силу действия целого ряда факторов нарушается. Длительная персистенция ОАП способствует формированию ряда тяжелых заболеваний: бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, ретинопатии и других, что является причиной смерти или инвалидизации пациентов. В настоящее время кроме хирургической коррекции широко применяется медикаментозное лечение ОАП, время которого ограничено ранним неонатальным периодом. В этой связи большое значение имеет установление факторов сохранения гемодинамически значимого ОАП у глубококондоношенных новорожденных, что определяет тактику ведения таких больных.

О.А. Савченко и Л.А. Кривцовой (2013) разработан способ прогнозирования длительного персистирования ОАП, предполагающий использовать с этой целью показатели массы тела при рождении, систолического и диастолического АД на вторые сутки жизни [7]. В более позднем исследовании О.А. Савченко, Л.А. Кривцова и Е.Б. Павлинова (2016) для выявления этой категории глубококондоношенных новорожденных предлагают прогностический алгоритм, учитывающий диастолическое АД и два эхокардиографических показателя: отношение размера левого предсердия к диаметру корня аорты и скорость тока крови по ОАП, измеренную в доплеровском режиме [8]. Однако указанные способы могут быть использованы для прогнозирования закрытия гемодинамически значимого ОАП только на фоне медикаментозной терапии, что существенно ограничивает их практическое применение. Н.В. Харламовой и соавт. (2019) разработан «Способ прогнозирования функционирования ар-

териального протока у глубококондоношенных новорожденных» [12]. Он предполагает определение гестационного возраста, веса и роста при рождении и концентрации сероводорода в пуповинной крови, что требует достаточно сложного биохимического исследования. Методики прогнозирования сохранения ОАП, основанные на определении концентрации эндотелина-1 в пуповинной крови и простагличина в моче, обладают невысокой информативностью [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать метод прогнозирования длительного персистирования артериального протока у кондоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для работы послужили данные наблюдения за 69 кондоношенными новорожденными с очень низкой ($n=37$) и экстремально низкой ($n=32$) массой тела. Критериями исключения были наличие тяжелой соматической патологии (внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4 степени, бронхолегочная дисплазия, тяжелая пневмония, некротизирующий энтероколит, неонатальный сепсис, врожденные пороки развития). Программа обследования включала оценку клинического и неврологического статуса, данных лабораторного, рентгенологического, инструментального исследования (пульсоксиметрия, нейросонография, доплерография церебральных артерий). Все пациенты консультированы окулистом и неврологом.

Перед началом обследования родители всех детей были предварительно ознакомлены с особенностями, целью и задачами работы и дали свое информированное согласие. Методология исследования была утверждена этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии Минздрава России (протокол № 7 от 19.01.2011 г.).

Состояние ОАП оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на ультразвуковом диагностическом комплексе SonoSite MicroMaxx (США) до окончания первых суток и в первые 2 часа пятых суток жизни. Критерии гемодинамически значимого ОАП были следующие: диаметр более 1,5 мм, лево-правое шунтирование крови, наличие ретроградного

кровотока в аорте более 50% величины антеградного.

Учитывая тесную связь между антропометрическими показателями и размерами структур сердца, рассчитывали отношение их абсолютных величин к массе тела, что позволяет сравнивать детей с различным уровнем физического развития.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением программы StatPlus 2009. Вариационные ряды анализировались по методу Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий в зависимости от характера распределения данных определялась по критериям Стьюдента или Манна–Уитни, в случае относительных величин (%) — с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Повторное ЭхоКГ-обследование показало, что к началу пятых суток постнатальной жизни 42 ребенка из 69 (60,9%) имели функционирующий ОАП. Среди этих пациентов выделено 2 группы: первую (основную) составили 28 больных с гемодинамически значимым (ГЗОАП), во вторую (сравнения) вошли 14 детей с гемодинамически незначимым вариантом протока (ГНЗОАП). Группы были сопоставимы по числу неблагоприятных факторов перинатального анамнеза и объему проводимой терапии.

Установлено, что глубоконедоношенные новорожденные с ГЗОАП характеризуются значимыми различиями в частоте ряда клинических и эхокардиографических признаков по сравнению с детьми, у которых наблюдается ГНЗОАП. К ним относятся следующие: малый гестационный возраст (≤ 27 недель), низкая оценка по шкале Апгар (≤ 4 баллов), большая частота и выраженность симптомов угнетения центральной нервной системы, а также трофических расстройств, наличие физикальных и рентгенологических изменений в легких [5–7]. При ГЗОАП наблюдается дилатация обоих желудочков, левого предсердия, расширение корня аорты, утолщение межжелудочковой перегородки. Указанные изменения отражают нарушения внутрисердечной и легочной гемодинамики вследствие лево-правого шунтирования крови через проток [8, 9, 15].

Для разработки способа прогнозирования длительной персистенции ГЗОАП использовали процедуру последовательного статистического анализа А. Wald, для чего при помощи формулы Кульбака определяли диагностическую значимость клинических, рентгенологических и эхокардиографических симптомов. В результате было выделено 12 признаков, отвечающих критерию информативности. К ним относятся следующие: гестационный возраст на момент рождения ≤ 27 недель; оценка по шкале Апгар в конце первой минуты ≤ 4 баллов; резкое

ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного; выраженная мышечная гипотония; мраморность кожи; пастозность или отечность мягких тканей; наличие влажных мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации при аускультации легких; усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального и сосудистого компонентов; увеличение камер сердца, отнесенных к массе тела: конечно-диастолического размера левого желудочка $\geq 13,2$ мм/кг; левого предсердия $\geq 8,7$ мм/кг; правого желудочка $\geq 6,0$ мм/кг.

Наличие каждого из признаков оценивается в 1 балл, отсутствие — 0 баллов, затем рассчитывают прогностический коэффициент (ПК) по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ПК} = & 6,8 \cdot \text{ГВ} + 1,8 \cdot \text{АП} + 4,0 \cdot \text{Рф} + 8,8 \cdot \text{Мш} + \\ & + 4,0 \cdot \text{Мр} + 2,0 \cdot \text{От} + 5,0 \cdot \text{Хр} + 4,8 \cdot \text{Ринт} + 3,0 \cdot \text{Рсос} + \\ & + 4,7 \cdot \text{КДР} + 11,8 \cdot \text{ЛП} + 6,8 \cdot \text{ПЖ}, \end{aligned}$$

где ГВ — гестационный возраст; АП — шкала Апгар; Рф — рефлексы новорожденного; Мш — мышечная гипотония; Мр — мраморность кожи; От — отечность (пастозность) мягких тканей; Хр — мелкопузырчатые хрипы и/или крепитация при аускультации легких; Ринт — усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального компонента; Рсос — усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет сосудистого компонента; КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛП — размер левого предсердия; ПЖ — размер правого желудочка.

Если значение ПК составляет от 0 до 9 баллов, то прогнозируют низкий риск длительной персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока, а при ПК ≥ 10 баллов — высокую степень вероятности его сохранения. Точность прогноза составляет 85,7%.

Предлагаемый способ можно проиллюстрировать следующими примерами.

Пример 1. Пациент Я., возраст к моменту обследования 72 часа, родился от второй беременности, вторых родов. Беременность протекала с гестозом. Родоразрешение произошло в 30 недель путем большого кесарева сечения. Отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком. Антропометрические показатели при рождении: масса тела — 1200 г, длина — 36 см, окружность головы — 27 см, окружность грудной клетки — 23 см, площадь поверхности тела — 0,11 м². Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты — 6 баллов, в конце пятой минуты — 7 баллов. *Результаты объективного обследования.* Общее состояние тяжелое, отмечается синдром выраженного угнетения центральной нервной системы. Кожные покровы чистые, субиктеричные. Выраженная мышечная

гипотония. Дыхание пуэрильное с участием вспомогательной мускулатуры, частота дыханий — 50 в минуту. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Частота сердечных сокращений — 150 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, при аускультации шум над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается. Пульс на периферических артериях удовлетворительного качества. Систолическое артериальное давление — 60 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление — 39 мм рт.ст., пульсовое артериальное давление — 21 мм рт.ст., среднее артериальное давление — 46 мм рт.ст. Живот вздут, перистальтика несколько ослаблена, увеличения печени и селезенки не отмечается. Диурез общий — 75 мл, почасовой — 2,6 мл.

Рентгенография легких в прямой проекции: без особенностей.

Результаты эхокардиографии: правосформированное, леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов. Регистрируется функционирующий артериальный проток диаметром 1,7 мм, гемодинамически значимый. Ретроградный диастолический кровоток в нисходящей аорте более 50% величины антеградного, направление сброса крови — слева направо. Кардиоморфометрические и функциональные показатели: КДР/кг — 11,1 мм, ЛП/кг — 5,83 мм, ПЖ/кг — 3,33 мм, открытое овальное окно — 2,3 мм, сброс перекрестный.

При оценке риска длительной персистенции протока с использованием предлагаемой прогностической формулы суммарный ПК у данного пациента равен 8,8 баллов при пороговом значении 10 баллов.

При наблюдении в динамике на пятые сутки жизни артериальный проток не визуализировался.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует благоприятный вариант течения гемодинамически значимого АП, который подвергается функциональному закрытию к пятым суткам постнатальной жизни.

Пример 2. Пациент С., возраст к моменту обследования — 72 часа. Ребенок родился от третьей беременности, вторых родов. Первая беременность закончилась медицинским абортom. Настоящая беременность протекала с гестозом, на 21-й неделе женщина перенесла ОРВИ. Родоразрешение при сроке гестации 27 недель, без особенностей. Антропометрические показатели при рождении: масса тела — 940 г, длина — 33 см, окружность головы — 24 см, окружность грудной клетки — 22 см, площадь поверхности тела — 0,09 м². Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты — 4 балла, в конце пятой минуты — 6 баллов. *Результаты объективного обследования.* Общее состояние тяжелое, отмечается синдром выраженного угнетения центральной нервной системы. Кожные покровы

чистые, иктеричные. Выражена мышечная гипотония, пастозность мягких тканей конечностей и туловища. Дыхание пуэрильное с участием вспомогательной мускулатуры, частота дыхания — 48 в минуту. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Частота сердечных сокращений — 140 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, при аускультации шум над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается. Пульс на периферических артериях удовлетворительного качества. Систолическое АД — 86 мм рт.ст., диастолическое АД — 57 мм рт.ст., пульсовое АД — 29 мм рт.ст., среднее АД — 67 мм рт.ст. Живот вздут, перистальтика несколько ослаблена, увеличения печени и селезенки не отмечается. Диурез общий — 96 мл, почасовой — 4,1 мл.

Рентгенография легких в прямой проекции: легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов.

Результаты эхокардиографии: правосформированное, леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов, регистрируется функционирующий артериальный проток диаметром 2,2 мм, гемодинамически значимый. Ретроградный диастолический кровоток в нисходящей аорте более 50% величины антеградного, направление сброса крови — слева направо. Кардиоморфометрические и функциональные показатели: КДР/кг — 13,5 мм, ЛП/кг — 9,4 мм, ПЖ/кг — 5,3 мм, открытое овальное окно — 2,3 мм, сброс перекрестный.

При оценке риска длительной персистенции протока с использованием предлагаемой прогностической формулы суммарный ПК у данного пациента равен 43,7 баллов при пороговом значении 9. При наблюдении в динамике на пятые сутки жизни артериальный проток сохраняется гемодинамически значимым, наблюдается увеличение его диаметра до 2,3 мм.

Данный клинический пример иллюстрирует неблагоприятный вариант течения ГЗОАП, при котором диаметр протока к пятым суткам постнатальной жизни увеличивается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый способ может быть использован для прогнозирования риска длительного сохранения персистенции ГЗОАП у недоношенных и отбора детей, имеющих абсолютные показания к его медикаментозной коррекции. Его апробация показала, что точность прогноза составляет 85,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(3): 5–10.

2. Карпова А.Л., Спивак Е.М., Пыханцева А.Н., Бокерия Е.Л., Карпов Н.Ю., Кондакова Н.Н., Третьякова Л.Н. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015; 10(4): 68–72.
3. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения. Детские болезни сердца и сосудов. 2015; 4: С. 29–37.
4. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скрининговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 12(2): 40–49.
5. Климачев А.М., Спивак Е.М., Богачева А.Н., Климачева О.В., Галаганова Н.Н. Клинические особенности различных вариантов открытого артериального протока у глубоконедоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(3):150.
6. Климачев А.М., Спивак Е.М. Клинические особенности глубоконедоношенных новорожденных при различных вариантах открытого артериального протока. Смоленский медицинский альманах. 2020; 2:85–88.
7. Савченко О.А., Кривцова Л.А. Оценка факторов закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на фоне медикаментозного лечения препаратом педея. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28(4): 59–63.
8. Савченко О.А., Кривцова Л.А., Павлинова Е.Б. Функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных: гемодинамические предикторы успеха медикаментозного закрытия. Детские болезни сердца и сосудов. 2016; 13(3):133–139.
9. Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(1):51–55.
10. Спивак Е.М., Карпова А.Л., Климачев А.М., Кондакова Н.Н. Клиническая и гемодинамическая характеристика открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей. Вопросы практической педиатрии. 2013; 8(6): 16–19.
11. Спивак Е.М., Климачев А.М., Майден И.В. Центральная гемодинамика при открытом артериальном протоке у недоношенных новорожденных детей. Ярославский педагогический вестник. 2013; 3(3): 127–130.
12. Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Чаша Т.В., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Филиппов С.Э. Способ прогнозирования функционирования артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Патент на изобретение RU 2707061 С1, 21.11.2019. Заявка № 2019118018 от 10.06.2019.
13. Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Ситникова О.Г., Попова И.Г. Значение сероводорода и эндотелина-1 в функционировании артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». Иваново, 2020: 39–41.
14. Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Динамика концентрации простаглицина в моче у глубоконедоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(1): 16–21.

REFERENCES

1. Bokerija E.L. [Perinatal cardiology: present and future. Part I: Congenital heart defects]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 64(3): 5–10. (in Russian).
2. Karpova A.L., Spivak E.M., Pyhanceva A.N., Bokerija E.L., Karpov N.Yu., Kondakova N.N., Tretyakova L.N. [Pulse oximetry as a method of early neonatal screening for the presence of critical heart defects in children]. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2015; 10(4): 68–72. (in Russian).
3. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N. [Screening of blood oxygen saturation as a method of detecting congenital heart defects in newborns: modern approaches, problems, opinions]. Detskie bolezni serdca i sosudov. 2015; 4: 29–37. (in Russian).
4. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Mostovoy A.V., Marasina A.V. [Screening technologies for detecting congenital heart defects in newborns]. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2016; 12(2): 40–49. (in Russian).
5. Klimachev A.M., Spivak E.M., Bogacheva A.N., Klimacheva O.V., Galaganova N.N. [Clinical features of various variants of the open ductus arteriosus in preterm infants]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61(3): 150. (in Russian).
6. Klimachev A.M., Spivak E.M. [Clinical features of deep-premature newborns with various variants of the open arterial ductus]. Smolenskij medicinskij al'manah. 2020; 2: 85–88. (in Russian).
7. Savchenko O.A., Krivtsova L.A. [Assessment of hemodynamically significant functioning arterial duct closure factors in newborns with very low and extremely low body weight against the background

- of drug treatment with pedea]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2013; 28(4): 59–63. (in Russian).
8. Savchenko O.A., Krivtsova L.A., Pavlinova E.B. [Functioning arterial duct in premature newborns: hemodynamic predictors of success of drug closure]. *Det-skie bolezni serdca i sosudov*. 2016; 61(1): 51–55 (in Russian).
 9. Spivak E.M., Nikolaeva T.N., Klimachev A.M. [Features of clinical manifestations of the open arterial ductus in preterm infants]. *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(1):51–55. (in Russian).
 10. Spivak E.M., Karpova A.L., Klimachev A.M., Kondakova N.N. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2013;8(6): 16–19. [Clinical and hemodynamic characteristics of the open arterial ductus in preterm infants]. (in Russian).
 11. Spivak E.M., Klimachev A.M., Majden I.V. [Central hemodynamics with an open arterial ductus in premature newborns]. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik*. 2013; 3(3): 127–130. (in Russian).
 12. Kharlamova N.V., Fisyuk Yu.A., Chasha T.V., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Filippov S.E. [A method for predicting the functioning of the arterial duct in deeply premature newborns]. Patent na izobretenie RU 2707061 S1, 21.11.2019. *Zajavka № 2019118018 ot 10.06.2019*. (in Russian).
 13. Fisyuk Yu.A., Kharlamova N.V., Sitnikova O.G., Popova I.G. [The importance of hydrogen sulfide and endothelin-1 in the functioning of the arterial duct in deeply premature newborns]. *Materialy VI Vserossiyskoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Mediko-biologicheskie, klinicheskie i social'nye voprosy zdorov'ja i patologii cheloveka»*. Ivanovo, 2020: 39–41. (in Russian).
 14. Fisyuk Yu.A., Kharlamova N.V., Chadha T.V., Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B. [Dynamics of prostacyclin concentration in urine of deeply premature newborns with functioning arterial duct]. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2020; 8(1): 16–21. (in Russian).
 15. De Waal K., Phad N., Collins N., Boyle A. Cardiac remodeling in preterm infants with prolonged exposure to a patent ductus arteriosus. *Congenital Heart Dis*. 2017; 12: 364–372.

УДК 616.63-008.6-053.6

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА 12 ЛЕТ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

© Татьяна Геннадьевна Пухова¹, Елена Павловна Ситникова¹, Иван Андреевич Леонтьев¹, Кирилл Валерьянович Дашичев¹, Ольга Николаевна Чиркова²

¹ Ярославский государственный медицинский университет. 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Областная детская клиническая больница. 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27

Контактная информация:

Татьяна Геннадьевна Пухова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 2. E-mail: pukhovat@mail.ru

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: *Введение.* Атипичный гемолитико-уремический синдром — орфанное заболевание, характеризующееся тяжелым течением, развитием острой почечной недостаточности и экстраренальными проявлениями. *Цель* — представить клиническое наблюдение случая атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка 12 лет и опыт успешного ведения пациента на фоне комплемент-ингибирующей терапии с использованием препарата экулизумаб. *Материал и методы.* Дано описание случая атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка 12 лет. Заболевание началось остро с проявлений интоксикационного и абдоминального синдромов, на следующие сутки появилась пятнисто-папулезная и петехиальная сыпь, олигурия, артериальная гипертензия. По данным лабораторного обследования регистрировались негемолитическая анемия, тромбоцитопения, азотемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, были выявлены антитела к фактору H комплемента со снижением его C3 фракции. В анализе кала энтероинвазивные, энтеропатогенные, энтероагрессивные и энтеротоксичные штаммы *E. coli* не обнаружены. По совокупности клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома с острой почечной недостаточностью и вторичной артериальной гипертензией. Патогенетическая терапия препаратом экулизумаб дала стойкий положительный эффект. *Заключение.* Особенности представленного случая атипичного гемолитико-уремического синдрома является подростковый возраст пациента на момент дебюта заболевания, его старт с абдоминального синдрома, постепенное нарастание азотемии без выраженной олигурии на фоне тяжелой микроангиопатической анемии, волнообразный характер течения. Начало патогенетической терапии позволило избежать прогрессирования и рецидивов заболевания и развития хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром; дети.

ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN A CHILD OF 12 YEARS OLD (CASE FROM PRACTICE)

© Tatyana G. Pukhova¹, Elena P. Sitnikova¹, Ivan A. Leontiev¹, Kirill V. Dashichev¹, Olga N. Chirkova²

¹ Yaroslavl State Medical University. Russia, 150000, Yaroslavl, st. Revolutionary, 5

² Regional Children's Clinical Hospital. Russia, 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe highway, 27

Contact information:

Tatyana G. Pukhova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 2. E-mail: pukhovat@mail.ru

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: *Introduction.* Atypical hemolytic-uremic syndrome is an orphan disease characterized by severe course, development of acute renal failure and extrarenal manifestations. *The aim* is to present a clinical case of atypical hemolytic-uremic syndrome in a 12-year-old child and the experience of successful management of the patient against the background of complement-inhibitory therapy using the drug eculizumab. *Material and methods.* A case of atypical hemolytic-uremic syndrome in a 12-year-old child is described. The disease began acutely with manifestations of intoxication and abdominal syndromes, the next day there was a spotty papular and petechial rash, oliguria, arterial hypertension. According to the laboratory examination, non-hemolytic anemia, thrombocytopenia, azotemia, increased lactate dehydrogenase activity were recorded, antibodies to complement factor H were detected with a decrease in its C3 fraction. Enteroinvasive, enteropathogenic, enteroaggressive and enterotoxigenic strains of *E. coli* were not detected in the stool analysis. According to the totality of clinical and laboratory data, an atypical hemolytic-uremic syndrome with acute renal failure and secondary arterial hypertension was diagnosed. Pathogenetic therapy

with the drug eculizumab gave a persistent positive effect. *Conclusion.* The features of the presented case of atypical hemolytic-uremic syndrome are the adolescent age of the patient at the time of the onset of the disease, its start with abdominal syndrome, the gradual increase of azotemia without pronounced oliguria against the background of severe microangiopathic anemia, the wave-like nature of the course of the disease. The initiation of pathogenetic therapy made it possible to avoid the progression and relapses of the disease and the development of chronic renal failure.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome; children.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований указывают значительное увеличение распространенности патологии органов мочевой системы (ОМС) у детей преимущественно за счет дисметаболических нефропатий и врожденных пороков развития почек и мочевыделительных путей [1, 2]. Однако все чаще регистрируются редкие нозологические формы, одной из которых является атипичный гемолитико-уремический синдром (АГУС). В Ярославском регионе с 2014 года зафиксировано 4 случая АГУС. Данный синдром входит в группу орфанных заболеваний: его частота составляет 3,3 случая на один миллион детей [3]. Эта патология отличается тяжелым течением, высоким риском развития острой почечной недостаточности и неблагоприятного исхода, а также экстраренальными проявлениями. В основе патогенеза АГУС лежит генетически детерминированная дисфункция системы комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути [3, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить клиническое наблюдение случая атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка 12 лет и опыт успешного ведения пациента на фоне комплемент-ингибирующей терапии с использованием препарата экулизумаб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мальчик М., 12 лет поступил в инфекционную клинику больницы города Ярославля с жалобами на общую слабость, головокружения, боли в животе с преимущественной локализацией в околопупочной области средней интенсивности колюще-режущего характера, многократную рвоту, стул 3 раза в сутки, разжиженный.

Anamnesis vitae. Ребенок родился от второй беременности при сроке гестации 38 недель, вторых срочных родов с массой тела 3700 грамм, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Наследственный и ранний неонатальный анамнез не отягощены, к груди приложен в родильном зале, грудное вскармливание до 6 месяцев. Рос и развивался по возрасту. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 3 года, ОРВИ 3–4 раза в год.

Из *anamnesis morbi* известно, что заболевание началось остро за сутки до обращения к врачу. На фоне интоксикационного и абдоминального синдромов регистрировалось снижение числа тромбоцитов до

$120 \times 10^9/\text{л}$, повышенные показатели креатинина, мочевины и активности лактатдегидрогеназы (до 7213 ед./литр). На вторые сутки пребывания в стационаре состояние ребенка резко ухудшилось, на спине, груди и руках появилась мелкая пятнисто-папулезная сыпь, на месте крепления манжеты тонометра — петехии, отмечалась иктеричность склер.

При наблюдении в динамике в анализах крови нарастала анемия со снижением гемоглобина до 60 г/литр, тромбоцитопения до $36 \times 10^9/\text{литр}$, активность лактатдегидрогеназы возросла до 7300 ед./литр, проба Кумбса была отрицательной. Проявлениями острой почечной недостаточности были олигурии, артериальная гипертензия, высокие цифры сывороточного креатинина (362 ммоль/литр). Зарегистрировано снижение С3 фракции комплемента. Таким образом, результаты клинико-лабораторного обследования свидетельствовали о наличии комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии.

Пациент был переведен в реанимационное отделение, где проводились инфузии свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы, гепаринотерапия. Однако наблюдалось нарастание анемии и тромбоцитопении. Для уточнения характера ангиопатии выполнено исследование активности металлопротеиназы (ADAMANS-13), результат — 91%, выявлены антитела к фактору Н комплемента. В анализе кала энтероинвазивные, энтеропатогенные, энтероагрессивные и энтеротоксичные штаммы *E. coli* не обнаружены. В связи с подозрением на АГУС и прогрессированием острой почечной недостаточности мальчик был переведен в Центр гравитационной хирургии и гемодиализа имени Святого Владимира.

Состояние ребенка оставалось тяжелым, что послужило показанием к назначению заместительной почечной терапии. Проводился плазмозамена, трансфузии свежемороженой плазмы. Отмечена положительная динамика: восстановился диурез, улучшились показатели периферической крови, нормализовался сывороточный уровень мочевины и креатинина, по данным доплерографического исследования увеличился кровоток в почечных сосудах. Однако сохранялась артериальная гипертензия (до 143/83 мм рт.ст.), медленно снижалась активность лактатдегидрогеназы. Попытка прекращения плазмозамены привела к снижению числа тромбоцитов. При генетическом исследовании значимых мутаций генов-регуляторов комплемента выявлено не было.

По совокупности клинико-анамнестических и лабораторных данных был выставлен следующий диагноз: Атипичный гемолитико-уремический синдром. Острая почечная недостаточность, стадия восстановления функции почек. Вторичная (ренальная) артериальная гипертензия.

Учитывая тяжелое течение АГУС с выраженными почечными и экстрапочечными проявлениями в дебюте заболевания, ребенку была назначена патогенетическая терапия препаратом экулизимаб. Перед началом лечения провели вакцинацию от менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций. Согласно протоколу лечения был выбран режим дозирования 600 мг 14 дней с переходом на 900 мг каждые 2 недели и последующей коррекцией дозы по массе ребенка до 1200 мг. На фоне применения экулизимаба была достигнута стойкая ремиссия с нормализацией клинико-лабораторных параметров.

В течение двух лет катамнестического наблюдения пациент продолжал регулярную терапию экулизимабом и ренопротективную терапию (минимальные дозы эналаприла). Гематологические показатели и параметры функции почек сохранялись в пределах референсных значений. Рос и развивался гармонично (нормальная масса тела при росте выше среднего). Артериальное давление сохранялось на нормальных цифрах, отеков не было. За время наблюдения неоднократно отмечались боли в животе, связанные с погрешностями в питании.

Учитывая длительность ремиссии, отсутствие клинически значимых мутаций генов-регуляторов комплемента, было принято решение о прекращении терапии препаратом экулизимаб на фоне регулярного контроля гематологических показателей и функции почек. Прием эналаприла в дозе 5 мг/сутки был продолжен. При дальнейшем наблюдении после прекращения биологической терапии рецидивов комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии и признаков нарушения функции почек не обнаружено. В настоящее время ребенок активно наблюдается нефрологом и педиатром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенностями представленного случая течения атипичного гемолитико-уремического синдрома являются: подростковый возраст пациента на момент дебюта заболевания, старт с абдоминального синдрома, нарастание азотемии без выраженной олигурии на фоне выраженной микроангиопатической анемии, волнообразный характер течения. Начало патогенетической терапии позволило избежать прогрессирования заболевания и достичь быстрого восстановления функции почек. Представленный

клинический пример иллюстрирует высокую эффективность комплемент-ингибирующей терапии, своевременное назначение которой позволяет добиться стойкой клинико-гематологической ремиссии с сохранением почечных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пухова Т.Н., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 6 (61): 89–91.
2. Спивак Е.М., Пухова Т.Г., Кисельникова О.В. Распространенность, структура и особенности клинических проявлений заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия. Ярославль: Филигрань. 2021: 100.
3. Соколовская В.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей. American Scientific Journal. 2019; 25: 27–30.
4. Козловская Н.Л., Галстян Г.М., Степанюк В.Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2019; 16 (4): 65–74.

REFERENCES

1. Pukhova T.N., Spivak E.M., Leont'ev I.A. Epidemiology of diseases of the urinary system in children living in a large industrial city. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 6 (61): 89–91. (in Russian).
2. Spivak E.M., Puhova T.G., Kisel'nikova O.V. Rasprostranennost', struktura i osobennosti klinicheskikh proyavleniy zabolevaniy organov mochevoy sistemy u detey, prozhivayushchikh v zone ekologicheskogo neblagopoluchiya. [Prevalence, structure and features of clinical manifestations of diseases of the urinary system in children living in the zone of ecological distress]. Jaroslavl': Filigran' Publ. 2021: 100. (in Russian).
3. Sokolovskaja V.I. Atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom u detey. [Atypical hemolytic-uremic syndrome in children]. American Scientific Journal. 2019; 25: 27–30. (in Russian).
4. Kozlovskaja N.L., Galstjan G.M., Stepanjuk V.N. Slozhnyye voprosy diagnostiki atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii. [Complex issues of diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome in the intensive care unit]. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2019; 16(4): 65–74. (in Russian).

УДК 616-053.2+614.23+929+378.244+364.465

НЕРЕТИНОЙ АЛЛЕ ФЕДОРОВНЕ — 85 ЛЕТ

© Вера Сергеевна Леднева

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Контактная информация:

Вера Сергеевна Леднева — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии. E-mail: lvsmed@yandex.ru

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

ALLA FYODOROVNA NERETINA — 85 YEARS OLD

© Vera S. Ledneva

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. Russia, 394036, Voronezh, Studencheskaya str., 10

Contact information:

Vera S. Ledneva — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics.
E-mail: lvsmed@yandex.ru

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022



Алла Федоровна Неретина — доктор медицинских наук, профессор, создатель Центра для детей и подростков, больных муковисцидозом, научный руководитель центра реабилитации детей и подростков «Парус надежды», заслуженный врач РФ, член Российского общества педиатров

Алла Федоровна Неретина родилась 1 октября 1936 года в селе Осыково Бердичевского района Житомирской области Украинской ССР. Выпускница педиатрического факультета Воронежского государственного медицинского института 1961 года. После окончания вуза работала участковым педиатром в Коми АССР с 1961 по 1964 год, далее с 1964 по 1971 год работала врачом-фтизиатром в Сомовской туберкулезной больнице города Воронежа. С 1971 по 1981 год была младшим научным сотрудником ВНИИ пульмонологии в Ленинграде. С 1981 по 2013 год — сотрудник ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Далее Алла Федоровна работала ассистентом кафедры факультетской педиатрии до 1987 года, затем доцентом кафедры факультетской педиатрии до 1995 года, с 1995 по 2002 год заведовала кафедрой пропедевтики детских болезней. С 2002 по 2011 год кафедра детских болезней лечебного факультета вновь существовала самостоятельно под руководством доктора медицинских наук, заслуженного врача Российской Федерации, профессора Аллы Федоровны Неретиной.

Под ее руководством продолжено изучение широкого круга вопросов детской пульмонологии, создан центр для детей и подростков, больных муковисцидозом. При активном участии А.Ф. Неретиной был открыт областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды» (1998).

После реорганизации педиатрических кафедр с 2011 по 2013 год работала профессором на кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии. Алла Федоровна защитила кандидатскую диссертацию

цию в Ленинградском педиатрическом институте в 1982 году по теме «Диспансеризация и этапная реабилитация детей, больных бронхиальной астмой». Докторскую диссертацию на тему «Организация диспансерного наблюдения, новые этапы лечения и медико-социальной реабилитации детей с хронической бронхолегочной патологией» Алла Федоровна Неретина защитила в ВГМА им. Н.Н. Бурденко в 1995 году. Долгое время она работала в должности секретаря ученого совета ВГМА им. Н.Н. Бурденко.

Алла Федоровна Неретина — заслуженный врач Российской Федерации. Долгое время была членом ученого совета педиатрического факультета, а также членом диссертационных советов при ВГМА им. Н.Н. Бурденко и Волгоградского государственного медицинского университета.

А.Ф. Неретина — научный консультант 6 защищенных докторских диссертаций и научный руководитель 21 защищенной кандидатской диссертации.

С 1998 года — научный руководитель городского Центра муковисцидоза, с 2013 года — руководитель областного Центра муковисцидоза.

Профессор А.Ф. Неретина — эксперт федеральных научно-практических программ по внебольничной пневмонии у детей, муковисцидозу, бронхиальной астме.

На протяжении 9 лет выполняла обязанности сопредседателя региональной научно-практической конференции по муковисцидозу (2005–2014), работала в составе редколлегии по выпуску сборника научных трудов по пульмонологии детского возраста.

Профессор входила в состав экспертного совета, образовательного международного консенсуса по респираторной медицине в педиатрии, организованного Российским Респираторным обществом, Федерацией педиатров стран СНГ, Педиатрическим респираторным обществом.

Алла Федоровна Неретина работала в составе оргкомитета научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины в педиатрии», организованной и проведенной в ВГМА Российским респираторным обществом и Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова в 2011 году.

Принимала участие в работе (сопредседатель и докладчик) школы по муковисцидозу Южного Федерального округа. Работала в качестве сопредседателя симпозиума (докладчик) «Профилактика и реабилитация в детской пульмонологии» в рамках XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания.

Алла Федоровна Неретина была членом Российского общества педиатров. Автор более 200 работ, имеет 3 патента на изобретения.

Решением ученого совета № 3 от 30.10.2014 года профессору Неретиной Алле Федоровне было присвоено звание «Почетный профессор» ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Дорогая Алла Федоровна!

Примите самые искренние поздравления и выражение глубокой признательности за Ваш вклад в развитие науки!

Глядя на вас, мы понимаем, что быть ученым — это значит быть терпеливым, вдумчивым человеком, обладающим невероятным запасом знаний, эрудиции, терпения, умением анализировать и сопоставлять.

Быть ученым — это значит не принадлежать себе, ведь наука требует колоссальных затрат времени и сил! От всей души желаем Вам крепкого здоровья! Пусть Ваши научные изыскания принесут большую пользу обществу, а Вам подарят огромное моральное удовлетворение, благополучие, радость и уважение!

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.03.2021 г.

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Children's medicine of the North-West (Детская медицина Северо-Запада)» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), Пи № ФС77-805334 от 1 марта 2021 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, пред-

ставляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес lt2007@inbox.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно скачать на сайте <https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит

авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Children's medicine of the North-West» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий До-

говора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала приветствует полностью двуязычные статьи.

Статья должна иметь **(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ)**:

1. **Заглавие** (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.

2. **Сведения об авторах** (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. **Резюме** (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Children's medicine of the North-West» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных

терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

6. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53.

Список формируется в порядке упоминания источников (если источник упоминается несколько раз, то используется номер ссылки первого упоминания). В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance laryngoscopy. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специаль-

ное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoye posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. In: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

СТРУКТУРА ОСНОВНОГО ТЕКСТА СТАТЬИ

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. **Все надписи на рисунках и в таблицах приводятся на русском и английском языках.** Рисунки, схемы, фотографии должны быть представ-

лены в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru.

Сайт журнала: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.



НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинко-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинко-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

