Научно-практическое образование для профессионалов

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

№ 1 2021

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авад З., д.м.н., профессор (Каир, Египет)
Адамян Л.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Акимкин В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Балаболкин И.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Баранов А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Валента Р. д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор (Москва)
Готье С.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Ж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Драпкина О.М., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Индолфи Дж., д.м.н., профессор (Флоренция , Италия)
Краснопольский В.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Кучма В.Р., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Лобзин Ю.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)
Маев И.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Мартин Б., д.м.н, профессор (Огайо, США)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Румянцев А.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Серов В.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Стародубов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Тутельян В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Хаитов Р.М., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Хубутия М. Ш., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Чазова И.Е., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Чучалин А.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Шестакова М.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Шляхто Е.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)
Эберт А., д.м.н., профессор (Берлин, Германия)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)
Ющук Н.Д., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Яцык С.П., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авдеев С.Н., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва)
Володин Н.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Горелов А.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Долгушина Н.В., д.м.н., профессор (Москва)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва)
Колесников С.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Назарова Н.М., д.м.н. (Москва)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Полунина Т.Е., д.м.н., профессор (Москва)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Хаитов М.Р., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Хохлова С.В., д.м.н. (Москва)
Чуланов В.П., д.м.н., профессор (Москва)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва)

Учредитель и издатель
ООО «Оппонент»

Главный редактор номера
Т.Э. Боровик, д.м.н., профессор

Главные редакторы
Г.Т. Сухих, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Т.Э. Боровик, д.м.н., профессор (Москва)
Р. Валента, д.м.н., профессор (Вена, Австрия)

Заведующая редакцией
С.В. Камзолова, д.м.н.
Технический редактор
А.А. Краснова
Редактор-корректор
М.В. Соколова
Дизайн и верстка
Б.Д. Шульгин

ООО «Оппонент»
Генеральный директор
В.С. Романов

Адрес редакции
109028, Москва,
ул. Земляной Вал, 50а, стр. 4
Тел./факс: +7 (495) 663-39-00
http://www.proffopponent.ru
E-mail: proffopponent@mail.ru

Подписка
recopponent@mail.ru
+7 (495) 663-39-00

Журнал «Медицинский оппонент»

Научно-практическое образование для профессионалов, выходит 4 раза в год, освещает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественной медицины в мировом пространстве и освещению инновационных разработок и методик.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77–72419 от 28.02.2018.

ISSN: 2619–0001.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Журнал является научным изданием для врачей, поэтому на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию».

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения ООО «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации по цитируемой литературе несут авторы. Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, рецензируются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru

Подписано в печать: 25 марта 2021 г.

Отпечатано в ООО «Хорошие ребята». Адрес: 109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, д. 2.

Все права защищены. 2021 г.

Тираж — 35 000 экз. Цена свободная.

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.

© ООО «Оппонент», 2021

Publisher 000 «Opponent»

Editor-in-Chief of the Iissue
T.E. Borovik, PhD, professor

Editors-in-Chief
G.T. Sukhih, PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
T.E. Borovik, PhD, professor (Moscow)
R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria)

Managing Editor
S.V. Kamzolova, PhD

Technical Editor
A.A. Krasnova

Editor-proofreader
M.V. Sokolova

Design and Layout
B.D. Shulgin

000 «Opponent»
CEO
V.S. Romanov

Editorial Office
109028, Ul. Zemlianoi Val,
50a, b. 4, Moscow
Tel./fax: +7 (495) 663-39-00
http://www.proffopponent.ru
E-mail: proffopponent@mail.ru

Subscribe
recopponent@mail.ru
+7 (495) 663-39-00

The Journal «Medical Opponent»

Scientific and practical education for professionals, leaves 4 times a year, illuminates the problems of clinical medicine in Russia and abroad, helps to promote national medicine in the world space and lighting innovative developments and techniques.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Series PI No. FS77-72419, February 28, 2018.
ISSN: 2619-0001.

This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editorial board.

No part of this issue may be reproduced without permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information of the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned, will be reviewed.

Signed to print — 25.03.2021.

Printed in Good Guys . Address: 109518, Moscow, 1st Graivoronovskiy pr-d, 2.

All rights reserved. 2021.

Printing — 35 000 copies. Free price.

Subscription index in catalog «Press of Russia»: 79620.

© 000 «Opponent», 2021

Scientific and Practical Education for Professionals

MEDICAL OPPONENT

№ 1 2021

EDITORIAL BOARD

Awad Z., PhD, professor (Cairo, Egypt)
Adamyan L.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Akimkin V.G., PhD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Akoad M., PhD, professor (Boston, USA)
Arutyunov G.P., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Ashrafyan L.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Balabolkin I.I., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Baranov A.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Brico N.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Garashchenko T.I., PhD, professor (Moscow)
Gotye S.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Drapkina O.M., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Indolfi G., PhD professor (Florence, Italy)
Krasnopolskiy V.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Kurtser M.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Kuchma V.R., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Lobzin Yu.V., PhD, professor, Acad. RAS (St. Petersburg)
Maev I.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Martin B., PHD, professor (Ohio, USA)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow)
Rumyantsev A.G., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Serov V.N., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Starodubov V.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Stukus D., PhD, professor (Ohio, USA)
Sukhikh G.T., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Tutelyan V.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Khaitov R.M., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Khubutia M.Sh., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Chazova I.E., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Chuchalin A.G., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Shestakova M.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Shlyakhto E.V., PhD, professor, Acad. RAS (St. Petersburg)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)
Yuchuk N.D., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Yatsik S.P., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL

Avdeev S.N., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Alekseeva E.I., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow)
Volodin N.N., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Gorelov A.V., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Dolgushina N.V., PhD, professor (Moscow)
Zakharova I.N., PhD, professor (Moscow)
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow)
Kolesnikov S.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Nazarova N.M., PhD (Moscow)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow)
Pampura A.N, PhD, professor (Moscow)
Polunina T.E., PhD, professor (Moscow)
Saiganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg)
Khaitov M.R., PhD, professor, corr. member RAS (Moscow)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow)
Chulanov V.P., PhD, professor (Moscow)
Yureneva S.V., PhD (Moscow)

СОДЕРЖАНИЕ

5 ОТ РЕДАКЦИИ

ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ
АЛЛЕРГОЛОГИЯ, ПЕДИАТРИЯ

6–10 **Будущее за молекулярной диагностикой и таргетной терапией**
А.Н. Пампура, С.В. Камзолова

ПЕРСПЕКТИВА
ИНФЕКЦИИ, ДЕРМАТОЛОГИЯ, ГЕПАТОЛОГИЯ

11–16 **Аллергические заболевания кожи — проблема номер один у медработников «красной» COVID-зоны**
И.Ю. Голоусенко, Е.В. Задионченко, Д.Е. Ключникова, И.В. Звездина, Т.В. Айвазова

17–24 **Определение взаимосвязи полиморфизма гена *IFNL3* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии**
И.А. Матинян, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, Н.Н. Таран, М.Э. Багаева, А.И. Зубович

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, КАРДИОЛОГИЯ, ПЕДИАТРИЯ

25–29 **Клинико-морфологические особенности пневмонии у детей старшего возраста**
Р.М. Файзуллина, З.А. Шангареева, А.В. Санникова, Н.Т. Абсалямова, Т.В. Швец, И.Г. Мухамадиева, Д.Л. Гаврикова, А.В. Никитина, Ю.П. Самойлина

30–35 **Типы центральной гемодинамики и морфофункционального состояния миокарда у новорожденных из группы перинатального риска**
С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, Д.И. Созаева, И.В. Панова, С.Х. Домбаян

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, УРОЛОГИЯ, ПЕДИАТРИЯ

36–41 **Трудности диагностики синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста**
О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, В.А. Тейф, Е.А. Панова, Е.А. Кисельникова, А.А. Снигирев

42–47 **Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — уникальная педиатрическая проблема**
В.И. Кириллов, Н.А. Богданова, Н.Б. Серебровская

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР
ДИЕТОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

48–56 **Потребление витаминов: вклад отдельных пищевых продуктов и последствия различных диет**
В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, О.Б. Ладодо

QUANTUM SATIS
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ, ПЕДИАТРИЯ

57–64 **Эффективность стационарного лечения у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации**
Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, Н.Н. Таран, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, И.А. Матинян, М.И. Шавкина

CONTENTS

5 EDITORIAL

MAIN OPPONENT
ALLERGOLOGY, PEDIATRICS

6–10 **The future belongs to molecular diagnostics and targeted therapy**
A.N. Pampura, S.V. Kamzolova

PERSPECTIVE
INFECTIONS, DERMATOLOGY, HEPATOLOGY

11–16 **Allergic skin deseases Is hot point problem of red COVID-zone workers**
I.Yu. Golousenko, E.V. Zadionchenko, D.E. Klyuchnikova, I.V. Zvezdina, T.V. Aivazova.

17–24 **Determination of the correlation between the *IFNL3* gene polymorphism, cytokine level in children with chronic hepatitis C, and the effectiveness of antiviral therapy**
I.A. Matinyan, T.V. Strokova, E.V. Pavlovskaya, N.N. Taran, M.E. Bagaeva, A.I. Zubovich

PROVEN AND PROVED
PULMONOLOGY, CARDIOLOGY, PEDIATRICS

25–29 **Clinical and morphological features of pneumonia in older children**
R.M. Fayzullina, Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova, N.T. Absalyamova, T.V. Shvets, I.G. Mukhamadieva, D.L. Gavrikova, A.V. Nikitina, Yu.P. Samoilina

30–35 **Types of central hemodynamics and morphofunctional state of the myocardium in newborns from the perinatal risk group**
S.B. Berezhanskaya, A.A. Afonin, D.I. Sozaeva, I.V. Panova, S.Kh. Dombayan

ACTUAL QUESTION
GASTROENTEROLOGY, UROLOGY, PEDIATRICS

36–41 **Difficulties in diagnosing hyperbilirubinemia in newborns and young children**
O.V. Kiselnikova, L.I. Mozzhukhina, V.A. Teif, E.A. Panova, E.A. Kiselnikova, A.A. Snigirev

42–47 **Vesicoureteral reflux is a unique pediatric problem**
V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova, N.B. Serebrovskaya

CLINICAL CHOICE
DIETOLOGY, GASTROENTEROLOGY

48–56 **Vitamin consumption: contributions of separate products and effects of different diets**
V.M. Kodentsova, D.V. Risnik, O.B. Ladodo

QUANTUM SATIS
ENDOCRINOLOGY, PEDIATRICS

57–64 **Effectiveness of inpatient treatment in obese children depending on the duration of hospitalization**
E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokova, N.N. Taran, M.E. Bagaeva, A.I. Zubovich, I.A. Matinyan, M.I. Shavkina

Уважаемые коллеги!

За время своего существования научно-образовательный журнал «Медицинский оппонент» стал востребованным и узнаваемым среди врачей, преподавателей, аспирантов и студентов медицинских вузов. Мы всегда стремимся быть надежным и нужным помощником и партнером для наших читателей, продолжая знакомить вас с современными достижениями в области медицины.

Педиатрия, одна из постоянных специальностей, представленных в журнале, — основа формирования здоровья нации. Главный внештатный детский специалист — аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения города Москвы профессор А.Н. Пампура рассказал в интервью о главных проблемах и интересных фактах современной аллергологии. Тему аллергии, но уже в связи с сегодняшней пандемией COVID-19 продолжили ведущие специалисты-дерматологи, обозначив впервые не только проблемы пациентов с коронавирусной инфекцией, но и профессиональные риски и заболевания медицинского персонала, работающего в «красной» зоне.

Коррекция метаболических нарушений и профилактика их тяжелых последствий является одной из важнейших задач клинической генетики, диетологии и педиатрии. Об этом и многом другом вы сможете прочитать в статьях о диетотерапии при наследственных заболеваниях, о нормах потребления витаминов и питательных веществ, о последствиях различных диет, оптимальных режимах госпитализации при ожирении.

В сегодняшнем номере «Медицинского оппонента» представлены материалы, посвященные не только лечению, но и диагностике: состояния миокарда и синдрома гипербилирубинемии у новорожденных, клинико-морфологических особенностей пневмонии и пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей старшего возраста.

Уникальна статья о связи полиморфизма гена *IFNL3* с эффективностью противовирусной терапии при гепатите у детей.

Мы собрали в этом номере лучшие оригинальные научные материалы авторов с собственным клиническим опытом, работающих в разных научных институтах и медицинских учебных заведениях Москвы, Уфы, Ростова, Ярославля, чтобы вы всегда могли обратиться к мнению коллег в сложных случаях диагностики и лечения пациента.

Полезного чтения и удачной практики!

С уважением,
Татьяна Эдуардовна Боровик,
профессор, главный редактор

Будущее за молекулярной диагностикой и таргетной терапией

Интервью с Александром Николаевичем Пампурой, доктором медицинских наук, профессором, главным внештатным детским специалистом — аллергологом-иммунологом Департамента здравоохранения города Москвы, заведующим отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института (НИКИ) педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева.

А.Н. Пампура родился в 1965 г. в Свердловске (ныне — Екатеринбург). В 1989 г. окончил педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова, после — интернатуру по специальности «детская реанимация и анестезиология». С 1993 г. работает в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ. В 1995 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль липидных медиаторов воспаления у детей с атопическим гастроинтестинодермальным синдромом в обосновании терапии», в 2003 г. — докторскую («Клинико-иммунологическая характеристика различных форм атопического дерматита у детей и оптимизация его лечения»). В настоящее время — заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева. С декабря 2014 г. работает в должности главного внештатного (с 2019 г. — детского специалиста) аллерголога-иммунолога Департамента здравоохранения города Москвы.

Входит в состав президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Профильной комиссии по аллергологии и иммунологии при главном внештатном специалисте — аллергологе-иммунологе Минздрава России академике РАН и РАМН Р.М. Хаитове.

Соавтор более чем 250 печатных работ в ведущих российских и зарубежных изданиях. Под непосредственным руководством А.Н. Пампуры защищено девять кандидатских диссертаций.

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пампура А.Н., Камзолова С.В. Будущее за молекулярной диагностикой и таргетной терапией. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 6–10.

The Future Belongs to Molecular Diagnostics and Targeted Therapy

Interview with Alexander Nikolaevich Pampura, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Freelance Pediatric Allergist and Immunologist of the Moscow Healthcare Department, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev.

A.N. Pampura was born in 1965 in Sverdlovsk (now Yekaterinburg). In 1989 he graduated from the pediatric faculty of the 2nd Moscow State Medical University named after N.I. Pirogov, then he completed an internship in the specialty «pediatric resuscitation and anesthesiology». Since 1993 he has been working at the Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. In 1995 he defended his PhD thesis on the topic «The role of lipid mediators of inflammation in children with atopic gastrointestinal syndrome in justification of therapy», in 2003 defended his doctoral thesis («Clinical and immunological characteristics of various forms of atopic dermatitis in children and optimization of its treatment»). At present he is a Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology at the Scientific Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev. Since December 2014 he has been working as a chief freelance (since 2019 — children's specialist) allergist-immunologist of the Moscow City Health Department.

Member of the Presidium of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunologists, the Principle Commission on Allergology and Immunology under R.M. Khaitov, the chief freelance specialist — allergist-immunologist of the Ministry of Health of Russia, Academician of the Russian Academy of Sciences and RAMS.

Co-author of more than 250 publications in leading Russian and foreign publications. Nine PhD theses have been defended under the direct supervision of A.N. Pampura.

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent», MD, PhD S.V. Kamzolova

FOR CITATION: Pampura A.N., Kamzolova S.V. The future belongs to molecular diagnostics and targeted therapy. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 6–10.

— Александр Николаевич, выбор Вами специальности педиатра и аллерголога не случаен?

— Мои мама, бабушка и дедушка были врачами. Я пошел по их стопам. Бабушка и дедушка — из Бобруйска (Белоруссия). Они переехали сначала в Казань, а потом в Екатеринбург, где я и родился. Бабушка была педиатром, дедушка занимался наукой, онкологией, мама работала патоморфологом. Я не сразу пришел в педиатрию. И нисколько не жалею, что стал именно педиатром. Видеть улыбку на лице выздоравливающего маленького пациента — самая лучшая награда для врача.

— Кто, кроме родителей, повлиял на Ваше профессиональное становление?

— Безусловно, я учился у самых лучших преподавателей и в Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова, и в Институте педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева. Профессор Ольга Борисовна Святкина изучала истоки, механизмы аллергии, очень много знаний мне передала. Профессора Самуил Юрьевич Каганов и Надежда Николаевна Розинова — блестящие специалисты в детской пульмонологии — навсегда останутся в моей памяти. Я благодарен своим учителям и наставникам за то, что они общались с нами, молодыми специалистами, на равных, без показного превосходства, щедро делились знаниями и опытом, помогали, подсказывали, давали советы.

— Сейчас подход к науке и практике изменился?

— Да, Вы верно подметили, изменился, но не всегда можно сказать, что он стал лучше. Для клиницистов это достаточно сложное время, потому что приходится искать деньги на исследования, на поддержание и развитие научной деятельности. Такая тенденция сейчас выражена, 20–30 лет назад ученые об этом не задумывались. Глава отделения, к примеру, должен быть не только хорошим врачом, который дает совет по любому случаю, собирает комиссию и является авторитетом, но и опытным, предусмотрительным руководителем, умеющим брать на себя ответственность, в том числе за обеспечение сотрудников, вовремя принимать решения и понимать экономическую составляющую. А это под силу далеко не всем специалистам.

— Почему сегодня функции аллерголога передаются врачам смежных специальностей?

— Наверное, это связано с тем, что недооценивается уровень компетенции врача-аллерголога и сложность проблем, которыми он занимается. Специалистов в данной области не так много. При этом объем знаний и опыта у них должен быть очень большим. Сейчас уменьшается количество таких специалистов в стационарах, они уходят в амбулаторную сеть, в частные клиники. А во всем мире обратная тенденция — к развитию профиля «аллергология-иммунология».

— Такое нововведение в нашей стране связано с экономией?

— Экономическая выгода, по сути, не подсчитывается. Сегодня это действие, к примеру, дает экономию в размере 5–10 процентов от затрат на лечение ребенка. Но такие дети болеть не перестанут и продолжат регулярно госпитализироваться. Их родители будут брать больничные, постоянно тратить немалые деньги на лечение и даже оформлять инвалидность. Этих пациентов не возьмут в армию, у них возможны ограничения по профессии. И количество больных будет только увеличиваться. Сейчас 30–40 процентов молодого населения страдает аллергическими заболеваниями. Это огромный пласт. И к данной проблеме нельзя подходить только с точки зрения сиюминутной выгоды.

— Как сегодня оформляются инвалидность и заключение для армии пациентам с аллергией?

— Во время призывной кампании работают комиссии, в состав которых входят в том числе аллергологи, пульмонологи. Вопросами присвоения той или иной группы инвалидности занимается бюро медико-социальной экспертизы, это не в нашей компетенции. Но отмечу, что если хорошо лечить аллергические заболевания, то процент инвалидов среди таких пациентов будет намного меньше. Этим больным надо помогать своевременно, проводить оптимальную аллергодиагностику, фармакотерапию, АСИТ. Лекарства необязательно должны быть дорогими. Главное, чтобы терапия была персонализирована и успешна у конкретного пациента.

— В НИКИ педиатрии пациент может пройти все необходимые исследования?

— В Институте педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева мы все делаем на высоком профессиональном уровне, в соответствии с международными требованиями и с учетом многолетнего опыта. Если больному нужно скорректировать терапию, дать рекомендации, посмотреть эффективность лечения, то его следует направить в другие лечебные учреждения.

Благодаря нашим знаниям и опыту, статусу научного института мы можем многое сделать и компетентны в лечении всего перечня аллергических заболеваний у пациентов до 18 лет.

— Назовите аллергическую патологию номер один в мире.

— Сегодня главной проблемой во всем мире является анафилаксия. У больных эта тяжелая форма аллергической реакции развивается все чаще. И она может возникать без наследственной истории, что вызывает сложность в постановке диагноза. На данную проблему специалисты серьезно обратили внимание в течение последних десяти лет. Некоторое время назад мы проводили исследование среди больных с анафилаксией. Выяснилось, что только четырем процентам из них такой диагноз был выставлен до поступления в нашу клинику. При этом надо помнить, что анафилаксия — жизнеугрожающее заболевание, которое с определенной долей вероятности заканчивается фатально. Если мы рассмотрим данные сегодняшнего исследования, которое скоро завершится, то среди больных, поступавших с достаточно системными аллергическими реакциями в педиатрический стационар, только в 20–25 процентах случаев был поставлен такой диагноз.

— Как формируется анафилаксия?

— У детей в этом списке номер один — пищевая аллергия. Фиксируются и летальные случаи, связанные с приемом того или иного лекарства от аллергического заболевания. О предоперационной аллергии,

анафилаксии во время наркоза говорится немало, но это не так часто встречается.

— Что чаще всего вызывает аллергию при оперативных вмешательствах?

— В основном это антибиотики. Мы должны понимать, какие оперативные вмешательства рассматриваются. Они могут быть связаны с рентгеноконтрастными средствами, а также с использованием катетеров, содержащих латекс, у пациентов с уропатологией. Сейчас таких больных меньше, так как пропагандируется латекс-свободное пространство. Летальность периоперационной анафилаксии не столь высока, потому что при критической ситуации у реаниматологов все средства находятся под рукой.

— Какое самое распространенное аллергическое заболевание у новорожденных?

— Атопический дерматит — первое широко распространенное воспалительное неинфекционное заболевание у детей первого-второго года жизни. Обнаруживается приблизительно у 10 процентов пациентов раннего возраста. Актуальность проблемы атопического дерматита высока. Показатель заболеваемости растет во всем мире.

— При атопическом дерматите речь об инфекции не идет?

— Инфекция может добавиться потом и утяжелить болезнь, изменить ее течение. Например, золотистый стафилококк у детей с атопическим дерматитом способен вызвать обострение заболевания.

— Вы сторонник гигиенической или инфекционной гипотезы происхождения аллергии?

— Безусловно, гигиеническая гипотеза имеет больший смысл, она достаточно доказана.

— Расскажите о современных способах лечения атопического дерматита.

— В зависимости от того, как доктор понимает это заболевание, как он персонифицирует терапию по отношению к конкретному пациенту, лечение будет эффективным или нет. Безусловно, приверженность больных к лечебным процедурам тоже представляется важнейшим фактором. Сейчас назначается диетотерапия, если атопический дерматит связан с пищевой аллергией (одним из главных триггеров, особенно у маленьких детей), а также наружная терапия: кортикостероидные препараты, ингибиторы кальциневрина, эмолиенты. Для тяжелых больных есть возможности использования и таргетной терапии. В принципе у подавляющего большинства пациентов при правильном лечении этого заболевания достигается хороший эффект.

— Можно ли полностью вылечить это заболевание?

— Под атопическим дерматитом мы понимаем хроническое воспалительное заболевание, поэтому его течение может быть длительным, однако у значительной доли детей оно с возрастом исчезает.

— Часто ли атопический дерматит переходит в бронхиальную астму?

— У 30–60 процентов пациентов. У ребенка с тяжелым атопическим дерматитом вероятность развития астмы составляет до 80 процентов. Если у пациента есть сенсибилизация к ряду молекул, то риск высокий.

— Какие конкретно молекулы являются прогностически важными?

— В России среди домашних питомцев больше кошек. Мы на первом месте в мире по количеству этих животных на душу населения. Сенсибилизация к аллергенам кошки — значимый фактор для риска развития бронхиальной астмы и персистирования атопического дерматита. Если сенсибилизация к ним выявилась у ребенка в три-четыре года, то высока вероятность клинических проявлений этих заболеваний и в 16 лет. Среди других значимых аллергенов, при которых есть риск перехода атопического дерматита в астму, можно отметить клещи домашней пыли и пыльцу березы.

Конечно, для каждого региона нашей страны существуют свои факторы. Поэтому так важно проводить в России проспективные когортные исследования. Но они требуют затрат, в частности экономических. К сожалению, у нас подобных исследований практически не проводится. В решении данного вопроса должно быть обязательно заинтересовано государство, выдавая, например, гранты на исследования. Благодаря этому через 10–15 лет мы будем знать очень многое, что позволит более успешно предупреждать и лечить аллергию.

Наверное, нужно, чтобы к решению данного вопроса подключалась общественность. Сейчас мы ориентируемся на те исследования, которые проводятся в этом направлении в странах, похожих по природным и климатическим факторам на Россию, например в Германии, Швеции, сотрудничаем с их учеными, специалистами.

— Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — панацея при аллергии?

— АСИТ действует не на всех больных. Такая терапия хорошо помогает, например, в 70 процентах случаев поллиноза. Лечебный эффект достаточно высокий. Но есть определенные ограничения. Пациент должен регулярно приходить на инъекции. Если речь идет о российских препаратах, то это около 30 процедур. Очень много при современном темпе жизни! Причем назначать терапию нужно уже в начале зимы. Все процедуры должны быть завершены за две недели до сезона пыления. Конечно, аллерген-специфическая иммунотерапия сейчас развивается. И я уверен, что в ближайшем будущем будет использоваться меньшее количество инъекций.

— Насколько действенна подъязычная форма при такой терапии?

— У подъязычного и инъекционного методов разные механизмы. Первый способ проще, но у него тоже есть свои ограничения. Постепенно дозу повышают — увеличивая количество капель и концентрацию препарата. Одно из самых значимых ограничений — это некомплаентность больных. То есть мы говорим одно, а пациенты делают другое. И в России высокий процент некомплаентных больных. Пациенты, конечно, стараются соблюдать все указания врача, но порой забывают о процедуре или меняют дозу, делают ее больше. Бывает, что в период про-

хождения курса лечения они куда-то уезжают. Либо ребенок все время болеет, из-за этого не получается провести терапию.

— Каков механизм назначения АСИТ?

— Прежде чем назначить такую терапию, врач должен четко понимать тяжесть состояния пациента, его реакцию на пыльцу в момент пыления березы, насколько вообще ему помогает лечение, то есть нужно учитывать все нюансы. Проводить АСИТ на основании только анализов нельзя. Оценка ее эффективности осуществляется только через пару лет после начала лечения. Причем важно учитывать, что в разные годы фиксируются различная концентрация пыльцы, неидентичные климатические условия и т. д.

— Входит ли АСИТ в ОМС?

— АСИТ не входит в ОМС. Если терапия проводится с использованием российских противоаллергенных препаратов, то это небольшие деньги. Импортные медикаменты стоят дороже. К сожалению, у нас до сих пор, например, не зарегистрирован препарат против аллергена на кошку. И если у пациента в доме есть такое животное, которое он по разным причинам не может отдать, то аллерген-специфическая иммунотерапия, возможно, являлась бы приемлемым действием, однако сегодня это практически невозможно.

— Нужно ли вакцинировать аллергиков?

— Да, нужно проводить вакцинацию таких пациентов.

— Что изменилось в Вашей работе в период пандемии COVID-19?

— В этот период появились определенные нюансы, связанные с нашей работой, специальностью. В прошлом году было в целом меньше пациентов, в том числе больных с тяжелыми проявлениями поллиноза, возбудителем которого является пыльца березы. Люди вели ограниченный образ жизни дома, меньше контактировали с аллергенами. На прием стало приходить больше тяжелых больных. При легких формах аллергии пациенты справлялись сами. Сейчас ситуация возвращается в прежнее русло.

— Правда ли, что аллергики менее склонны к тяжелым последствиям COVID-19 и онкологии?

— Через два-три месяца после начала пандемии COVID-19 вышли статьи китайских специалистов, в которых были описаны пациенты с аллергическими заболеваниями. Оказалось, что для таких больных коронавирус является не настолько опасным, как предполагалось ранее. У них есть определенные защитные механизмы. Но это все относительно. Пациенты с аллергическими заболеваниями должны соблюдать общие санитарно-эпидемиологические требования.

Между рядом онкологических болезней и аллергией тоже существуют взаимосвязи. Спектр непрямых ассоциаций вообще довольно большой.

— Как повлияла эпидемия коронавируса на показатель распространенности аллергических заболеваний?

— Из-за того, что изменились условия жизни людей, многие в период пандемии начали заводить домашних питомцев, увеличилось количество больных с гиперчувствительностью к животным, у кого-то стали проявляться новые симптомы.

— Вы советуете таким пациентам отдавать кошку?

— В каждой ситуации стараюсь сделать адекватный выбор. Так, в случае рождения ребенка в семье, в которой у мамы тяжелый атопический дерматит, рекомендую отдать животное. Если все нормально, у малыша сухая и хорошая кожа, беременность и роды прошли благополучно, не с помощью кесарева сечения, то кошку или собаку можно оставить.

Частый вопрос: нужна ли профилактика, если в доме есть домашнее животное и в семье ждут рождения ребенка? Результаты исследований на эту тему разные.

— Какое лечение назначают аллергикам при коронавирусе?

— Такие пациенты должны сохранить фоновую терапию. Среди тех базисных препаратов, что они принимают, ограничений при COVID-19 нет. Их прием продолжается параллельно с медикаментами, назначаемыми при коронавирусе. Например, человек с бронхиальной астмой может принимать кортикостероиды или комбинированные средства по привычной схеме. Если в течение нескольких месяцев он чувствует себя нормально, то дозы лекарств не надо увеличивать.

— Будущее аллергологии за молекулярной диагностикой?

— Важно в первую очередь научиться определять предрасположенность у ребенка к аллергии до его рождения или сразу после появления на свет, используя молекулярную диагностику. Если мы будем знать, что у будущего ребенка есть риск появления анафилаксии, то еще до его рождения начнем развивать у него толерантность, например, к арахису.

— Можно будет предотвратить аллергию еще в утробе матери?

— Такими перспективными исследованиями занимается очень профессионально австрийский аллерголог профессор Рудольф Валента, который входит в редсовет журнала «Медицинский оппонент». Вероятно, в ближайшем будущем мы сможем проводить профилактику аллергии внутриутробно, индуцируя, в частности, толерантность, используя АСИТ еще во время беременности. Но нужно четко определить показания и учесть все этические аспекты. Например, если у ребенка в перспективе разовьется легкий атопический дерматит, который через год после его рождения нивелируется, стоит ли матери выполнять такие серьезные процедуры? Сегодня у нас пока нет точных методов прогнозирования развития и течения аллергических заболеваний во время беременности.

— Ваши пожелания нашим читателям и редакции журнала?

— Прежде всего хочу пожелать здоровья, чтобы жизнь была благополучной. А еще — побольше радости, успехов, ярких и позитивных впечатлений. Редакции журнала «Медицинский оппонент» желаю удачи, чтобы в работе и творчестве всегда все получалось. Мы обязательно будем сотрудничать с этим профессиональным изданием, поддерживая все его инициативы и приумножая его популярность среди врачей.

УДК 616.5:613.62

Аллергические заболевания кожи — проблема номер один у медработников «красной» COVID-зоны

И.Ю. Голоусенко, д.м.н., **Е.В. Задионченко,** к.м.н., **Д.Е. Ключникова,** к.м.н., **И.В. Звездина,** к.м.н., **Т.В. Айвазова,** к.м.н.

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

РЕЗЮМЕ. С марта 2020 года по настоящее время было зарегистрировано значительное увеличение обращаемости коллег-медиков, работающих в COVID-отделениях, с симптомами заболеваний кожи. Это побудило нас изучить масштаб проблемы, выявить наиболее часто встречающиеся нозологии, значимые триггеры и задуматься о методах решения. На базах МГМСУ им. А.И. Евдокимова, перепрофилированных под лечение больных коронавирусной инфекцией COVID-19, было проведено анкетирование. Опрошен 171 сотрудник «красной» зоны для выявления и оценки тяжести дерматозов. Обнаружено наличие аллергических реакций со стороны кожи у 137 респондентов в виде ирритантного и аллергического дерматита, обострения атопического дерматита, экземы, крапивницы. В 65,0% случаев определена взаимосвязь дебюта/обострения с началом работы в «красной» зоне. Наиболее частыми аллергенами выступали средства индивидуальной защиты: перчатки, маски, дезинфицирующие вещества, очки, памперсы, обувь. Полученная в ходе исследования информация позволила обозначить масштаб проблемы аллергических проявлений у медперсонала, что требует серьезного изучения, возможно, пересмотра ряда стандартов в работе COVID-отделений и формулировки рекомендаций для охраны труда и здоровья медицинских работников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ, АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЫ, МЕДПЕРСОНАЛ, КОНТАКТНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЭКЗЕМА, ПРОФИЛАКТИКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Голоусенко И.Ю., Задионченко Е.В., Ключникова Д.Е. и соавторы. Аллергические заболевания кожи — проблема номер один у медработников «красной» COVID-зоны. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 11–16.

UDC 616.5:613.62

Allergic Skin Deseases Is Hot Point Problem of Red COVID-Zone Workers

I.Yu. Golousenko, E.V. Zadionchenko, D.E. Klyuchnikova, I.V. Zvezdina, T.V. Aivazova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Since March 2020 to the present, there has been a significant increase in the demand for treatment of medical colleagues working in COVID-units with complaints and symptoms of skin diseases. This prompted us to study the magnitude of the problem, identify the most common nosologies, significant triggers, and think about solutions. At bases of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD) repurposed for the treatment of patients with the coronavirus COVID-19, a survey was conducted. 171 employees of the red zone were interviewed to identify and assess the severity of dermatoses. The presence of allergic reactions from the skin was found in 137 respondents in the form of irritant allergic dermatitis, exacerbation of atopic dermatitis, eczema, urticaria. In 65,0% of cases, the relationship between debut/aggravation and the beginning of work in the red zone was determined. The most common allergens were: gloves, masks, disinfectants, glasses, diapers, shoes. The information obtained in the study allowed to identify the scale of the problem of allergic manifestations in the medical staff that requires serious study, possible revision of a number of standards in the COVID-unit and the formulation of recommendations for occupational safety and health of medical workers.

KEYWORDS: COVID-19, OCCUPATIONAL DERMATOSES, ALLERGIC SKIN DISEASES, MEDICAL STAFF, CONTACT ALLERGIC DERMATITIS, ECZEMA, PREVENTION

FOR CITATION: Golousenko I.Yu., Zadionchenko E.V., Klyuchnikova D.E. et al. Allergic skin deseases is hot point problem of red COVID-zone workers. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 11–16.

Введение

Аллергодерматозы (АлД) — это гетерогенная группа заболеваний кожи, в патогенезе которых значительную роль играют аллергические реакции немедленного или замедленного типа. К ним относятся такие значимые нозологии, как контактный аллергический дерматит (КАД), крапивница, экзема, атопический дерматит (АтД). Каждый дерматоз имеет свою особенную клиническую картину, патогенез, факторы риска, но объединяющими их признаками являются жалобы на выраженный зуд, нарушение целостности кожных покровов, вероятность частых обострений и формирование хронических форм при невозможности устранения провоцирующих факторов. Все эти аспекты существенно снижают качество жизни пациента.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России, в различных регионах страны распространенность аллергических заболеваний (АЗ) колеблется от 15 до 35% [1, 2].

Большая часть дерматозов имеет профессиональный характер и составляет около 7% от общего числа профессиональных болезней, возникших вследствие воздействия раздражающих агентов. На аллергические заболевания кожи приходится 85%, контактный аллергический дерматит среди них составляет 45% [3].

Кожный покров обладает множеством функций, основной из которых считается защитная. Сложная структура эпидермиса, где роговой слой является своеобразным блокпостом для предотвращения попадания экзогенных веществ в кожу, обеспечивает работу физического и биологического барьера между организмом и внешней средой. В то же время эпидермис пресекает потерю воды и поддерживает внутренний гомеостаз. Нарушение барьерной функции кожи приводит к быстрому проникновению аллергенов как промышленного, так и инфекционного характера. Это влечет за собой развитие острого и хронического воспалительных процессов, формирование порочного круга повреждения эпидермальных структур [3].

В том случае если на кожу воздействует сразу несколько факторов (поливалентная сенсибилизация) и имеет место их длительная экспозиция, в разы повышаются риски возникновения или обострения аллергических дерматозов. Если же триггеры связаны с профессиональной деятельностью, отмечается более раннее развитие профессиональных дерматозов.

Воздействие условий производственной среды (работа с веществами раздражающего и сенсибилизирующего характера), высокая влажность, постоянная травматизация кожи, отсутствие или недостаточное использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) или, наоборот, слишком длительный контакт с ними, наличие наследственной предрасположенности к аллергическим реакциям, атопический статус, сопутствующая патология (микробная и грибковая сенсибилизация), нарушения функции эндокринной системы и ЖКТ — все эти факторы обладают отягощающим действием на кожный покров человека [3, 4].

В период пандемии COVID-19 большое число медицинского персонала было вынуждено выполнять свои профессиональные обязанности в тяжелых условиях [5].

Дефицит кадрового состава и вследствие этого ненормированный график рабочего дня, сильные физические и эмоциональные нагрузки, постоянная обработка кожи спиртсодержащими антисептическими средствами, продолжительный контакт с СИЗ (масками, перчатками, очками, памперсами), гипертермия и чрезмерная потливость явились агрессивными факторами, влияющими на состояние кожных покровов как здоровых медработников, так и ранее сталкивавшихся с проблемами с кожей. В условиях дефицита времени персонал, как правило, не имел возможности принять адекватные лечебные и профилактические меры для решения дерматологических проблем.

По данным зарубежных источников, у медицинских сотрудников, работающих в «красной» зоне, наиболее часто выявлялись такие заболевания, как острый/хронический контактный ирритантный дерматит, контактный аллергический дерматит, экзема, обострение атопического дерматита, крапивница [6, 7].

На территории России подобные исследования еще проводятся. Дерматологам, иммунологам, аллергологам и профпатологам предстоит осмыслить и проанализировать огромный пул полученной информации.

Цель научной работы: изучить масштаб, вариативность клинических проявлений аллергических заболеваний кожи у медперсонала, выявить наиболее значимые триггеры, определить зависимость тяжести недуга от наличия АЗ в анамнезе. На основе полученных данных сформировать рекомендации для профилактики и лечения дерматозов у медицинских работников.

Материалы и методы исследования. В период с декабря 2020 по март 2021 года было проведено мультицентровое исследование в виде анкетирования среди среднего и младшего медперсонала, врачей (171 человек), работающих в условиях «красной» зоны COVID-стационаров клинического медицинского центра «Кусково», больницы № 57 им. Д.Д. Плетнева и ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого. Из обратившихся за помощью 40 (29,2%) человек с проявлениями кожной патологии клинический осмотр прошел дистанционно (при помощи видеосвязи и мессенджеров) 21 (15,3%) медработник, а 19 (13,9%) пациентов осмотрели очно, на приеме.

Была разработана анкета для выявления аллергических заболеваний кожи, учитывающая пол, возраст, наследственность, аллергоанамнез, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, клинические проявления кожного процесса в виде жалоб и описания элементов кожной сыпи. Опросник выявлял основные триггерные факторы, время их действия. При наличии аллергодерматоза предлагалось указать применяемые лечебные и профилактические мероприятия. Вследствие ограниченного доступа в COVID-отделения анкету разослали с помощью онлайн-мессенджеров и по электронной почте, часть опросников была предоставлена в печатном виде. Полученная информация суммировалась и анализировалась.

Результаты исследования

В ходе проведенного анализа анкет 171 медицинского работника от 18 лет до 51 года (средний возраст — двадцать семь с половиной лет), из них 106 (62,0%) женщин и 65 (38,0%) мужчин, были выявлены некоторые факты.

Наличие какой-либо болезни кожи отрицали 34 сотрудника (19,9%), тогда как 137 опрошенных подтверждали это (80,1%). Из них только у 21 медработника (12,2%) она возникла впервые в жизни, а 116 (67,6%) респондентов указали на присутствие в анамнезе какого-либо аллергического заболевания, в том числе и кожного: АтД, экземы, атопической бронхиальной астмы, аллергического риноконъюнктивита, острой крапивницы **(рис. 1)**.

Среди 42 человек старше 35 лет отметили наличие аллергодерматоза только 22 (52,4%). Из них взаимосвязь начала/обострения заболевания с работой в «красной» зоне обозначили лишь 5 (22,7%) сотрудников. У 17 (77,3%) человек из этой группы аллергодерматоз проявлялся в той же степени тяжести еще до эпидемии COVID-19.

У более молодых медиков, страдающих АлД, взаимосвязь заболевания с началом работы в «красной» зоне выявлялась у 98 (76,0%) работников, а 31 (24,0%) респондент не видел связи недуга с этим фактором.

Подавляющее большинство опрошенных — 164 (96,9%) — указывало на продолжительность контакта с СИЗ 6 часов и более. Основным триггерным фактором для работников, предъявляющих жалобы, были перчатки — 113 (82,5%), затем следовали: маски — 36 (26,2%), очки — 25 (18,2%), антисептики — 16 (11,7%), моющие средства — 11 (8,0%), обувь — 5 (3,6%), памперсы — 2 (1,5%), костюм — 1 (0,72%). У 31 (22,6%) респондента триггером выступали сразу несколько обстоятельств, при этом кожный процесс возникал на различных частях тела одновременно: на кистях и лице или на кистях и нижних конечностях **(рис. 2)**.

У 84 (61,3%) сотрудников основными проявлениями патологического процесса были эритема, шелушение, чувство стянутости. Однако продолжительные выходные и 2–3 дня отсутствия контакта с триггерным фактором, в течение которых медики использовали увлажняющие кремы, приводили к улучшению состояния кожи.

Поражение кожных покровов островоспалительного характера наблюдалось у 28 (20,4%) опрошенных. Высыпания характеризовались яркой эритемой, везикулярными элементами, иногда мокнутием, корками и сильным зудом. У 25 (18,2%) сотрудников имелись признаки хронического течения процесса в виде болезненных трещин, чрезмерной сухости кожи, потери тургора, выраженного гиперкератоза и лихенизации. В этих группах медицинских работников ремиссии за короткие выходные не наблюдалось. Использование наружных увлажняющих и противовоспалительных средств было неэффективным.

Подавляющее большинство опрошенных — 164 (96,9%) — указывало на продолжительность контакта с СИЗ 6 часов и более. Основным триггерным фактором для работников, предъявляющих жалобы, были перчатки — 113 (82,5%)

Лица, ранее имевшие аллергический контактный дерматит, экзему, признаки атопического заболевания, наблюдали обострение болезни через 2–3 недели после начала работы в отделении.

Через месяц у 53 (38,6%) медицинских работников с высыпаниями на коже отметили отсутствие эффекта от применения увлажняющих средств

Рисунок 1. Наличие клинических проявлений аллергодерматоза и отягощенности аллергоанамнеза у медперсонала «красной» зоны (n = 171)

Figure 1. The presence of clinical manifestations of allergic dermatosis and aggravation of allergic anamnesis in the medical staff of the red zone (n = 171)

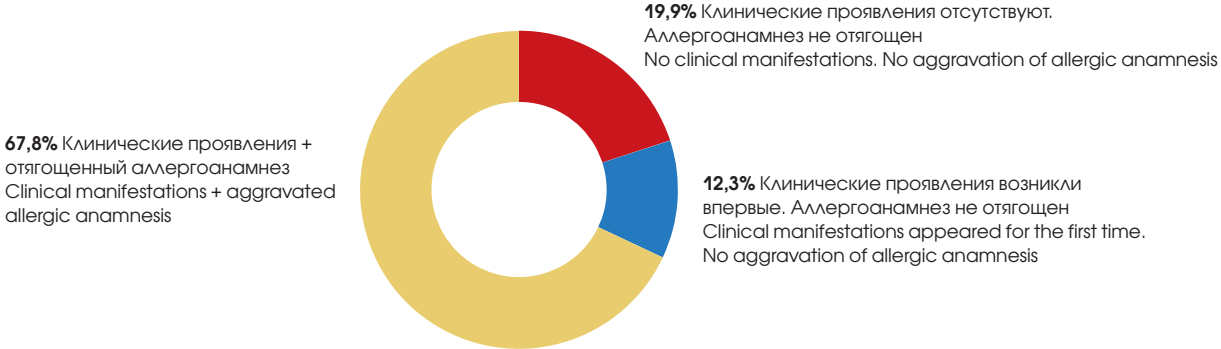
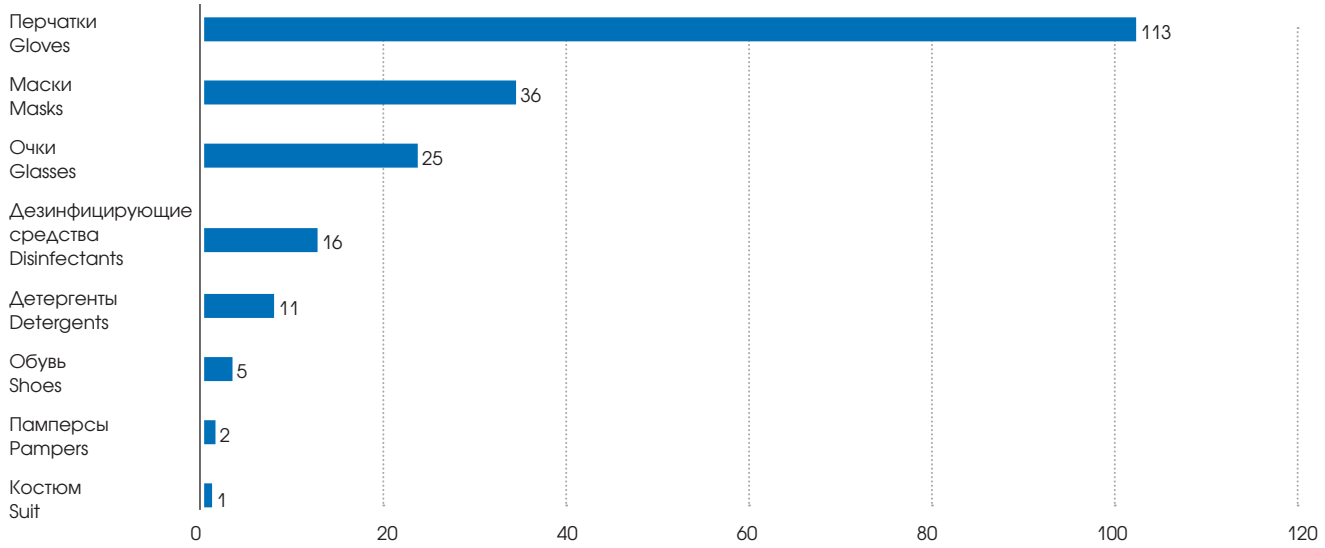


Рисунок 2. Триггерные факторы аллергодерматозов у медперсонала «красной» зоны

Figure 2. Trigger factors of allergic dermatoses in the medical staff of the red zone



Медперсонал с клиническими проявлениями дерматозов (n = 137)
Medical staff with clinical manifestations of dermatoses (n = 137)

и топических глюкокортикостероидов (ГКС). За профессиональной дерматологической помощью обратились 40 (29,2%) медиков. Важно отметить, что среди лиц с явными дерматологическими проблемами отказались от выполнения своих профессиональных обязанностей только пятеро (2,9%). Двум сотрудникам пришлось на время лечения прервать работу. Один человек был госпитализирован в стационар с обострением АтД. Остальные (даже при наличии высыпаний) продолжали свою работу.

Обсуждение

Всемирной организацией здравоохранения болезнью XXI века была объявлена аллергия. Рост аллергических заболеваний отмечается у всех возрастных категорий социума [8].

Важное место среди этих нозологий занимают профессиональные дерматозы. Наше исследование продемонстрировало масштаб проблемы на небольшом количестве медперсонала в нескольких медицинских учреждениях. Неожиданным явилось наличие аллергических заболеваний в анамнезе у большей части молодых сотрудников.

В связи с этим мы предприняли попытку собрать, проанализировать и представить имеющуюся информацию о лечении и мерах профилактики аллергодерматозов у медицинских работников.

Первым и самым важным условием предотвращения развития или обострения профессионального АлД является снижение или устранение воздействия потенциальных аллергенов и раздражителей, что обычно достигается при использовании СИЗ (перчаток, масок и т. д.). Однако парадокс заключается в том, что сами защитные средства зачастую выступают в роли возможного этиологического фактора. Ярким примером служат перчатки, без которых профессиональная деятельность медицинского работника в условиях пандемии невозможна, при этом в подавляющем большинстве случаев латекс является причиной развития контактного дерматита. Выходом из сложившейся ситуации может быть использование неопудренных изделий из нитрила, поскольку к компонентам пудры нередко возникает сенсибилизация.

Кроме того, длительное ношение воздухонепроницаемых материалов способствует нарушению процессов перспирации и скоплению влаги, которая ведет к мацерации эпидермиса, снижению барьерных свойств кожи и усугублению патологического процесса. Решением данной проблемы могло бы быть применение изделий из хлопка (под резиновыми перчатками) или периодическая смена резиновых перчаток на новые после смывания пота и тщательного просушивания кожи.

Однако, во-первых, при контакте с больными коронавирусной инфекцией COVID-19 предложенный алгоритм невыполним. Во-вторых, частое мытье рук (особенно с использованием мыла) способствует дегидратации кожи, появлению сухости, увеличению проницаемости эпидермиса для различных патогенных факторов, что также повышает риск развития и обострения дерматозов [10]. В данном случае с целью минимизации возможных последствий, возникающих на этом фоне, многие анкетируемые после завершения работы и мытья использовали различные косметические увлажняющие средства и топические ГКС, как правило, средней или малой степени активности. Регулярность и длительность их нанесения всегда варьировались, что, вероятно, и послужило причиной развития резистентности к проводимой терапии.

Известно, что применение слабых кортикостероидов приводит к возникновению торпидности воспалительного процесса, который в дальнейшем с трудом поддается разрешению, а также создает

морфологическую основу для осложнений, замедляет заживление эпидермиса и формирует входные ворота для вторичной инфекции [9].

Поэтому при обострении заболевания терапию следует начинать с короткого курса современных топических ГКС с высоким терапевтическим индексом с последующим переходом на более слабые ГКС или на интермиттирующую схему, которая используется для поддержания продолжительной ремиссии и считается предпочтительной для дерматозов с длительным хроническим течением [10, 11].

Основными задачами лечения таких заболеваний являются не только остановка прогрессирования болезни и достижение стабилизации воспалительного процесса, но и профилактика и исключение вторичного инфицирования, восстановление поврежденного эпителия и дермы, устранение сухости кожи, улучшение ее барьерных свойств. Поскольку нарушение целостности кожного барьера — немаловажный фактор в развитии многих хронических кожных заболеваний, применение эмолиентов обязательно как в период обострения, так и во время ремиссии дерматоза. Следует отметить, что использование средств базового ухода должно сопровождать противовоспалительную терапию и продолжаться после ее окончания [12].

По механизму действия существует четыре типа эмолиентов:

— связывающие воду на поверхности эпидермиса (растительного происхождения);

— гигроскопические (связывающие воду внутри эпидермиса — глицерин, гликоли);

— с окклюзивным (защитным) действием (нейтральные жиры, парафин);

— проникающие внутрь рогового слоя и восполняющие эндогенные липиды (керамиды, сфинголипиды, холестерин).

Наиболее рационально использование средства, активно воздействующего одновременно на несколько механизмов. Эффективный эмолиент должен оказывать комплексное действие: повышать гидратацию рогового слоя, восполнять дефициты липидов, препятствовать трансэпидермальной потере воды. Такие средства универсальны, они оказывают противовоспалительное, увлажняющее, липидовосполняющее, репаративное, разрешающее, противозудное и антисептическое действия. Применение эмолиентов уменьшает сроки активной терапии и значительно удлиняет ремиссию [13, 14].

Поскольку в течение рабочего дня нет возможности пользоваться такими средствами, целесообразно нанести их после работы на чистую кожу на ночь под хлопковые перчатки. Необходимо помнить о том, что перед непосредственным применением масок, перчаток и других воздухонепроницаемых средств защиты категорически не рекомендуется нанесение эмолиентов на соответствующие области.

В хронизации и частом рецидивировании аллергодерматозов виновником могут выступать условно-патогенные микроорганизмы. При микробиологическом исследовании очагов поражения с поверхности кожи у больных АлД выявляется наличие патогенной микрофлоры [15]. При обнаружении пиококковой инфекции усиливается воспалительная и экссудативная симптоматика, появляется пустулизация, что диктует необходимость назначения топических глюкокортикостероидов в комбинации с антибактериальными или/и антимикотическими компонентами.

Если процесс носит тяжелый и распространенный характер, а площадь поражения кожи составляет более 20%, возникает необходимость присоединения системной терапии с использованием антигистаминных, десенсибилизирующих препаратов, системных ГКС. При рефрактерном течении применяются иммуносупрессоры и фотохимиотерапия.

Выводы

Подводя итог, можно отметить, что для лечения и профилактики развития аллергодерматозов у медицинского персонала при работе в «красной» зоне следует рекомендовать:

— исключить или ограничить контакты с провоцирующими факторами;

— обращаться к дерматовенерологу при первых признаках болезни;

— начинать лечение дебюта/обострения заболевания ограниченного характера с короткого курса высокоактивных топических ГКС с последующим переходом на интермиттирующую схему их использования;

— при присоединении вторичной инфекции использовать комбинированные топические ГКС;

— сопровождать наружную глюкокортикостероидную терапию эмолиентами и применять их после разрешения клинических проявлений на коже;

— присоединять системное лечение при распространении процесса;

— обязательное диспансерное наблюдение.

Литература/References

1. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. Российский аллергологический журнал 2008; 6: 3–14. [Bogova A.V., Ilyina N.I., Luss L.V. Trends in the study of the epidemiology of allergic diseases in Russia over the past 10 years. Russian Journal of Allergy. (In Russ.)].
2. Горячкина Л.А., Кашкин К.П. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. М.: Миклош, 2009: 200, 287, 279. [Goryachkinoy L.A., Kashkina K.P. Clinical allergology and immunology: a guide for practicing physicians. M.: Miklosh, 2009: 200, 287, 279. (In Russ.)].
3. Измерова Н.И., Селисский Г.Д. Профессиональные дерматозы и их профилактика. Дерматовенерология. В кн.: Скрипкин Ю.К., ред. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 648–658. [Izmerova N.I., Selissky G.D. Professional dermatoses and their prevention. Dermatovenerology. Skripkin Yu.K. National guide. M.: GEOTAR-Media, 2011: 648–658. (In Russ.)].
4. Friis U.F., Menné T., Flyvholm M.A. et al. Occupational allergic contact dermatitis diagnosed by a systematic stepwise exposure assessment of allergens in the work environment. Contact Dermatitis 2013; 69 (3): 153–63.
5. Рекомендации по применению гибких форм занятости в условиях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции на территории РФ. Рекомендации Министерства труда и социальной защиты РФ № 14–2/10/П-3710 от 23.04.2020. [Recommendations on the use of flexible forms of employment in the conditions of prevention of the spread of a new coronavirus infection in the territory of the Russian Federation. Recommendations of the Ministry of Labor and Social Protection of RF № 14–2/10/П-3710 from 23.04.2020. (In Russ.)].

6. Long H., Zhao H., Chen A. et al. Protecting medical staff from skin injury/disease caused by personal protective equipment during epidemic period of COVID-19: experience from China. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020; 34 (5): 919–921.
7. Kiely L.F., Moloney E., O'Sullivan G. et al. Irritant contact dermatitis in healthcare workers as a result of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. Clin.Exp. Dermatol. 2021; 46(1): 142–144.
8. Phenology and humanhealth: allergic disorders report of a WHO meeting Rome. [Электронный ресурс.] Italy, 16–17 January 2003. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/240232/e79129. pdf (дата обращения: 24.02.2021). [Phenology and humanhealth: allergic disorders report of a WHO meeting Rome. [Electronic resource.] Italy, 16–17 January 2003. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/240232/e79129. pdf (date of access: 24.02.2021).
9. Кутасевич Я.Ф. Новые возможности лечения аллергодерматозов. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология 2006; 3 (4). [Kutasevich Ya.F. New opportunities for the treatment of allergodermatoses. Clinical Immunology, Allergology, Infectology 2006; 3 (4). (In Russ.)].
10. Хаматханова, Е. М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В. и др. Семиступенчатый метод дезинфекционной обработки рук: опыт подготовки медицинских работников COVID-госпиталя. Медицинский оппонент 2020; 2 (10): 27–29. [Khamatkhanova E.M., Chuchalina L.Yu., Titkov K.V. et al. Seven-step method of hand disinfection: the experience of training medical workers in a COVID hospital. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2020; 2 (10): 27–29. (In Russ.)].
11. Хаматханова Е.М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В. и др. Опыт коммуникативной деятельности с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 6–11. [Khamatkhanova E.M., Chuchalina L.Yu., Titkov K.V. et al. Experience of communication in a hospital with patients' entitled representatives for treatment of patients with COVID-19. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2020; 3 (11): 6–11. (In Russ.)].
12. Соколовский Е.В. Особенности наружной терапии стероидчувствительных дерматозов — возможности новых лекарственных препаратов. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология 2015; 3 (45). [Sokolovsky E.V. Features of external therapy of steroid-sensitive dermatoses-possibilities of new drugs. Effective pharmacotherapy. Dermatovenerology and Dermatocosmetology 2015; 3 (45). (In Russ.)].
13. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Рациональный выбор средств базового ухода у больных аллергодерматозами. Клиническая дерматология и венерология 2013; 2 (11): 45–51. [Goryachkina M.V., Belousova T.A. Rational choice of basic care products in patients with allergic dermatoses. Clinical Dermatology and Venereology 2013; 2 (11): 45–51. (In Russ.)].
14. Третьякова Е.И. Эмоленты в лечении и профилактике хронических воспалительных дерматозов. Медицинский алфавит 2018; 1 (11): 26–30. [Tretyakova Ye.I. Emollients in the treatment and prevention of chronic inflammatory dermatoses. Medical Alphabet 2018; 1 (11): 26–30. (In Russ.)].
15. Мавлянова Ш.З., Турдикулова Ш.У., Капралова Ю.А. и др. К результатам выявляемости вариабельности генотипов *S. aureus*, выделенных с биосубстратов организма у больных аллергодерматозами. Медицинский журнал Узбекистана 2018; 4: 8–12. [Mavlyanova Sh.Z., Turdikulova Sh.U., Kapralova Yu.A. et al. Results of detectability of *S. aureus* isolated from body biosubstrates in patients with allergic dermatoses. Medical Journal of Uzbekistan 2018; (4): 8–12. (In Russ.)].

Вклад авторов. И.Ю. Голоусенко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи; Е.В. Задионченко: написание текста рукописи; Е.В. Задионченко, Д.Е. Ключникова, И.В. Звездина, Т.В. Айвазова: сбор данных, анализ материала, анализ литературных источников.
Authors contributions. I.Yu. Golousenko: development of the concept and research design, editing of the article; E.V. Zadionchenko: article writing; E.V. Zadionchenko, D.E. Klyuchnikova, I.V. Zvezdina, T.V. Aivazova: data collection, material analysis, analysis of literary sources.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 25.02.2021.
Принята к публикации: 02.03.2021.
Article received: 25.02.2021.
Accepted for publication: 02.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Голоусенко Игорь Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Задионченко Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Ключникова Дина Евгеньевна, к.м.н, ассистент кафедры кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Звездина Ирина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Айвазова Татьяна Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
AUTHORS INFORMATION
Golousenko Igor Yuryevich, PhD, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia. Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya St., building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Zadionchenko Ekaterina Vladimirovna, PhD, Assistant of the Department of Skin and Venereal Diseases, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia. Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya St., building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Klyuchnikova Dina Evgenyevna, PhD, Assistant of the Department of Skin and Venereal Diseases, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia. Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya St., building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Zvezdina Irina Vladimirovna, PhD, Assistant of the Department of Skin and Venereal Diseases, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia. Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya St., building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.
Ayvazova Tatyana Vitalyevna, PhD, Assistant of the Department of Skin and Venereal Diseases, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia. Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya St., building 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: mgmsu-skin@mail.ru.

УДК 616.36–002.2

Определение взаимосвязи полиморфизма гена *IFNL3* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии

И.А. Матинян[1], к.м.н., **Т.В. Строкова**[1, 2], д.м.н., профессор, **Е.В. Павловская**[1], д.м.н., **Н.Н. Таран**[1, 2], к.м.н., **М.Э. Багаева**[1, 2], к.м.н., **А.И. Зубович**[1], к.м.н.

[1] ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Сложности противовирусного лечения хронического гепатита С обусловлены особенностями строения и репликации вируса. Исследована взаимосвязь полиморфизма гена *IFNL3* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии. В исследование включено 80 пациентов с установленным диагнозом «хронический гепатит С» в возрасте от 3 до 17 лет и 25 здоровых детей группы контроля. Исследованы полиморфные локусы rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3*, а также определены уровни TNF-α, IL-1, IL-6, IP-10, альфа-фетопротеина. Пациентам назначали курс комбинированной противовирусной терапии препаратами пегилированного интерферона альфа-2b и рибавирина. На основании полученных результатов подтверждено, что наличие аллеля С в локусе rs12979860 гена *IFNL3* является предиктором благоприятного исхода лечения у детей с хроническим гепатитом С и связано с достоверно большей частотой формирования устойчивого вирусологического ответа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С, КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕТИ, ГЕН *IFNL3*, ЦИТОКИНЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Матинян И.А., Строкова Т.В., Павловская Е.В. и соавторы. Определение взаимосвязи полиморфизма гена *IFNL3* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 17–24.

UDC 616.36–002.2

Determination of the Correlation between the *IFNL3* Gene Polymorphism, Cytokine Level in Children with Chronic Hepatitis C, and the Effectiveness of Antiviral Therapy

I.A. Matinyan[1], **T.V. Strokova**[1, 2], **E.V. Pavlovskaya**[1], **N.N. Taran**[1, 2], **M.E. Bagaeva**[1, 2], **A.I. Zubovich**[1]

[1] Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The complexity of antiviral treatment of chronic hepatitis C is due to the structure and replication specifics of this virus. The correlation between the *IFNL3* gene polymorphism, cytokine level in children with chronic hepatitis C, and the effectiveness of antiviral therapy was investigated. The study included 80 patients with an established diagnosis of chronic hepatitis C at the ages from 3 to 17 years, and a control group of 25 healthy children. The polymorphic loci rs12979860 (C>T) and rs8099917 (T>G) of the *IFNL3* gene were studied, and the levels TNF-α, IL-1, IL-6, IP-10 of alpha-fetoprotein were determined. Patients received a course of combined antiviral therapy with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin. Based on the results obtained, it was confirmed that the presence of the C allele at the rs12979860 locus of the *IFNL3* gene is a predictor of a favorable treatment outcome in children with chronic hepatitis C and is associated with a significantly higher frequency of a stable virological response.

KEYWORDS: CHRONIC HEPATITIS C, COMBINED ANTIVIRAL THERAPY, CHILDREN, *IFNL3* GENE, CYTOKINES

FOR CITATION: Matinyan I.A., Strokova T.V., Pavlovskaya E.V. et al. Determination of the correlation between the *IFNL3* gene polymorphism, cytokine level in children with chronic hepatitis C, and the effectiveness of antiviral therapy. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 17–24.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС, HCV) у детей и взрослых представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Это обусловлено как длительным бессимптомным течением инфекции, что вызывает растущую распространенность заболевания, так и высокой частотой летальных исходов вследствие развития цирроза печени и его осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ХГС в мире постоянно растет. Более 200 миллионов человек инфицированы, около 700 тысяч ежегодно умирают от его последствий — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. В России заболеваемость ХГС в 2017 году составила 34,63 на 100 тысяч населения [2]. Лечение хронического гепатита у детей начинается с трех лет в связи с высокой вероятностью спонтанной элиминации вируса до этого возраста [3].

Эффективность противовирусной терапии (ПВТ), включающей препараты пегилированного интерферона α (ПЕГ-ИНФ-α^2b) и рибавирина (РБВ), для пациентов с хроническим гепатитом С, ассоциированным с инфицированием первым генотипом (или межгенотипной рекомбинантной формой RF_2k/1b), составляет примерно 50% [4]. Для оценки эффективности лечения используются данные мониторинга вирусной нагрузки и уровня печеночных трансаминаз [5, 6]. При анализе результатов терапии целесообразно учитывать (наряду с такими вирусологическими характеристиками, как генотип и репликативная активность вируса) показатели генетических предикторов успешного лечения со стороны больного и его иммунного статуса. Цитокины представляют собой большое семейство молекул. Это хемокины, интерлейкины (IL), интерфероны (IFN) и члены семейства фактора некроза опухоли (TNF-α), которые играют важную роль в инициации и регуляции иммунных реакций. Многие исследования показывают, что уровень иммунитета пациента коррелирует с определенными полиморфизмами генов, влияющих на их экспрессию. Генные полиморфизмы, вероятно, определяют исход инфекции [7–10].

Цель исследования: определить взаимосвязь полиморфизма гена интерферона-лямбда 3 *(IFNL3)* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии.

Материалы и методы

Работа проводилась в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в Москве. В первую (основную) группу было включено 80 пациентов с установленным диагнозом ХГС (40 мальчиков и 40 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (медиана возраста — 9,2 [6,0; 12,0] года). Группу контроля составили здоровые дети (n = 25) того же возраста, которые не были инфицированы HCV. Исследование являлось открытым, неконтролируемым, нерандомизированным, ретроспективным (с 2009 по 2018 год). Было одобрено локальным комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и соответствует этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации [11]. Информированное согласие получено от всех пациентов и/или их законных представителей.

У 80 детей с ХГС первой группы и 25 человек контрольной до начала ПВТ были исследованы полиморфные локусы rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3*, а также определялись уровни sCD134, TNF-α, IL-1α, IL-6, интерферон-g индуцированного протеина (IP-10), альфа-фетопротеина (АФП) (**табл. 1**).

В зависимости от генотипа HCV основную группу детей (n = 80) разделили на две подгруппы: с генотипом 1 (RF_2k/1b) — 48 человек, с генотипами 2, 3 — 32 ребенка. Обе подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту. Медиана возраста в общей группе составила 9,2 [6,0; 12,0] года, у пациентов с генотипом 1 (RF_2k/1b) — 9,5 [6,0; 12,3] года, с генотипами 2, 3 — 9,25 [5,95; 12,4] года. Длительность инфицирования ХГС в общем — 7,95 [5,2; 11,6] года, у пациентов, инфицированных генотипом 1 (RF_2k/1b), — 9,25 [6,0; 12,0] года, а у детей с генотипами 2, 3 — 7,5 [3,0; 10,0] года.

Дети с ХГС получали курс комбинированной ПВТ (ПЕГ-ИНФ-α^2b) в дозе 60 мкг/м^2 площади поверхности тела 1 раз в неделю и РБВ в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно. Длительность ПВТ при инфицировании генотипом 1 (RF_2k/1b) составляла 48 недель, при генотипах 2, 3 — 24 недели.

Детекцию полиморфизма гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) проводили методом ПЦР в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе ДТ-96 фирмы «ДНК-технология». Количественное содержание РНК HCV определяли методом ПЦР с помощью тест-системы «ОТ-гепатоген-С количественный» («ДНК-технология», Россия). Содержание провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1α, IL-6 и IP-10 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов компаний BCM Diagnostics, Bender Medsystems (США) на спектрофотометре Tecan (Австрия). Уровень АФП — с помощью твердофазного метода иммуноанализа (ELISA).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программ Statistica 10.0, StatSoft for Windows. Результаты представлены в виде средних величин (M±m), медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ) = 25-й перцентели, Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Сравнение всех количественных признаков в двух независимых группах проводилось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для нахождения различий между качественными показателями использовался точный критерий Фишера для небольших выборок. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$. Частоту аллелей вычисляли по формуле: $f = n/2N$, где n — частота встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды). Относительный риск (ОР) заболеваемости установили с помощью метода Woolf по формуле: $(a \times d)/(b \times c)$, где a — количество больных с данным генотипом; b — количество пациентов, не имеющих этого генотипа; c — количество здоровых индивидуумов с таким генотипом; d — количество здоровых индивидуумов без данного генотипа. В том случае, когда один из показателей был равен 0, относительный риск вычисляли по формуле, мо-

Таблица 1. Иммунологическая характеристика детей первой (с ХГС) и контрольной групп

Table 1. Immunological characteristics of children of the first (with chronic hepatitis) and control groups

Характеристики Characteristics	Общая (n = 80) Total (n = 80)	G1*, RF_2k/1b (n = 48)	G2,3 (n = 32)	Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)
Мальчики/девочки, n Boys/girls, n	40/40	24/24	16/16	10/15
Длительность инфицирования, годы, Me [LQ; UQ] Duration of infection, years, Me [LQ; UQ]	7,95 [5,2; 11,6]	9,25 [6,0; 12,0]	7,5 [3,0; 10,5]	–
rs12979860 (C>T) CC, n (%) CT, n (%) TT, n (%)	 16 (20%) 50 (62,5%) 14 (17,5%)	 8 (16,7%) 30 (62,5%) 10 (20,8)	 8 (25,0%) 20 (62,5%) 4 (12,5%)	 12 (48,0%) 11 (44,0%) 2 (8,0%)
rs8099917 (T>G) TT, n (%) TG, n (%) GG, n (%)	 39 (48,75%) 39 (48,75%) 2 (2,5%)	 22 (45,8%) 25 (52,1%) 1 (2,1)	 17 (53,1%) 14 (43,8%) 1 (3,1%)	 16 (64,0%) 8 (32,0%) 1 (4,0%)
sCD134, pg/ml, Me [LQ; UQ]	355,1 [1,98; 820,9]	342,65 [1,98; 852,3]	407,43 [6,39; 774,7]	1,76 [1,68; 1,9]
TNF-α, pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,78 [0,38; 45,5]	0,69 [0,44; 1,77]	0,9 [0,4; 101,9]	2,29 [2,27; 2,31]
IL-1, pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,39 [0,34; 3,56]	0,37 [0,33; 1,67]	1,58 [0,34; 3,9]	1,95 [1,94; 1,968]
IL-6, pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,54 [0,47; 2,63]	0,51 [0,47; 2,54]	0,62 [0,5; 4,1]	3,30 [2,8; 3,6]
IP-10, pg/ml, Me [LQ; UQ]	221,8 [144,1; 367]	215,4 [146,4; 291]	249,9 [125,3; 390,6]	165,7 [162,7; 171,5]
АФП, МЕ/ml, Me [LQ; UQ] AFP, ME/ml, Me [LQ; UQ]	3,84 [1,66; 7,52]	4,36 [1,69; 8,25]	2,87 [1,6; 6,1]	1,35 [0,7; 3,12]

* G — генотип HCV. * G — HCV genotype.

дифицированной Haldane для малых чисел: [(2a+1) (2d+1)]/[(2b+1) (2c+1)].

Результаты исследования

У всех детей исследованы аллельные вариации гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G). В локусе rs12979860 гомозигота CC выявлена у 16 пациентов (20%), гетерозигота CT — у 50 (62,5%), гомозигота TT — у 14 человек (17,5%). В локусе rs8099917 генотипы TT и TG обнаружены у одинакового количества пациентов — у 39 (48,75%), а генотип GG — лишь у двух детей (2,5%) **(рис. 1).**

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наибольшее прогностическое значение полиморфизма гена *IFNL3* подтверждается у инфицированных генотипом 1 HCV [12–14]. В **табл. 2** проведено сравнение распределения частот у пациентов с генотипом 1 (RF_2k/1b) ХГС и у детей контрольной группы.

Анализ частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC локуса rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* позволил установить, что чаще эта аллель регистрировалась у детей контрольной группы, которые не были инфицированы HCV, а гомозиготный вариант TT локуса rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* достоверно чаще выявлялся у пациентов с генотипом 1 HCV (p = 0,01). Исследование полиморфного варианта rs8099917

Рисунок 1. Частота встречаемости аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G)

Figure 1. Frequency of occurrence of allelic variations of the *IFNL3* gene at loci rs12979860 (C>T) and rs8099917 (T>G)

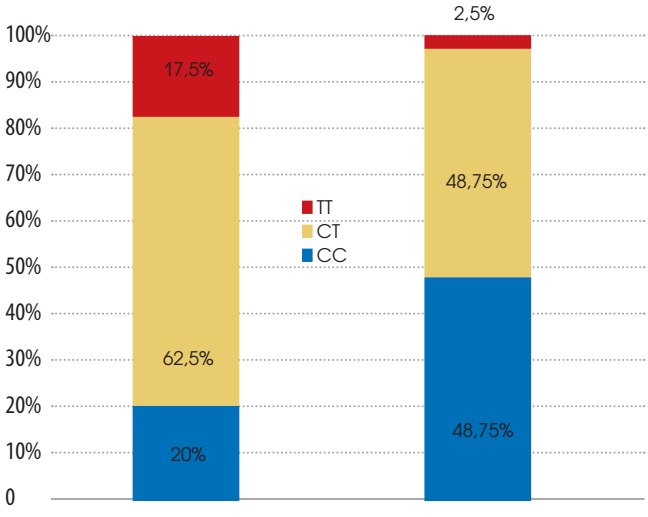


Таблица 2. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у пациентов с генотипом 1 (RF_2k/b) HCV и у детей контрольной группы

Table 2. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms in patients with genotype 1 (RF_2k/1b) HCV and in children of the control group

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Дети с ХГС (n = 48) Children with Chronic hepatitis C (n = 48)		Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)			P	OR (95% CI)
	Абс. Total	Частота Frequency	Абс. Total	Частота Frequency			
rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* rs12979860 (C>T) of the *IFNL3* gene							
C/C	8	0,167	12	0,480	7,40	0,01	0,22 (0,07–0,65)
C/T	30	0,625	11	0,440			2,12 (0,79–5,67)
T/T	10	0,208	2	0,080			3,03 (0,61–15,08)
rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* rs8099917 (T>G) of the *IFNL3* gene							
T/T	22	0,458	16	0,640	2,73	0,26	0,48 (0,18–1,29)
T/G	25	0,521	8	0,320			2,31 (0,84–6,36)
G/G	1	0,021	1	0,040			0,51 (0,03–8,53)

Таблица 3. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у пациентов с генотипами 2, 3 HCV и у детей контрольной группы

Table 3. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms in patients with HCV genotypes 2, 3 and in children of the control group

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Дети с ХГС (n = 32) Children with Chronic hepatitis C (n = 32)		Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)			P	OR (95% CI)
	Абс. Total	Частота Frequency	Абс. Total	Частота Frequency			
rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* rs12979860 (C>T) of the *IFNL3* gene							
C/C	8	0,250	12	0,480	3,27	0,2	0,36 (0,12–1,11)
C/T	20	0,625	11	0,440			2,12 (0,73–6,16)
T/T	4	0,125	2	0,080			1,64 (0,28–9,79)
rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* rs8099917 (T>G) of the *IFNL3* gene							
T/T	17	0,531	16	0,640	0,4	0,53	0,68 (0,23–2,01)
T/G	14	0,438	8	0,320			1,53 (0,51–4,62)
G/G	1	0,031	1	0,040			0,8 (0,05–13,47)

(T>G) гена *IFNL3* у пациентов с ХГС и у здоровых детей не выявило различий в отношении распределения аллелей (p = 0,26).

Аналогичное сравнение проведено между пациентами с генотипами 2, 3 ХГС и детьми, которые не были инфицированы HCV **(табл. 3)**.

При анализе частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC и TT сайта rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* у детей с генотипами 2, 3 HCV достоверно значимой разницы по сравнению с группой контроля не получено (p = 0,2). При изучении частоты носительства полиморфных вариантов сайта rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* также не выявлено различий в отношении распределения аллелей (p = 0,53).

Все пациенты с ХГС (n = 80) (в зависимости от эффекта лечения) разделены на две группы: до-

стигших УВО (52 ребенка, 65%) и не ответивших (НО, 28 детей, 35%) на ПВТ. В нашем исследовании установлены статистически значимые различия во встречаемости аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs12979860 (C>T) в зависимости от эффективности ПВТ **(рис. 2).**

В группе детей с УВО (n = 52) аллельная вариация CC выявлена у 30,8% пациентов, а в группе НО аллель CC не определена ни у одного ребенка (p < 0,001). Гетерозиготный вариант CT обнаружен у 65,4% пациентов с УВО и у 57,1% детей без эффекта от ПТВ (p = 0,1). Гомозиготная аллель TT выявлена у 3,8% детей с УВО, у 42,9% пациентов группы НО (p < 0,001).

Рисунок 2. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs12979860 (C>T) в зависимости от эффекта ПВТ

Figure 2. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms at the rs12979860 locus (C>T) depending on the effect of AVT

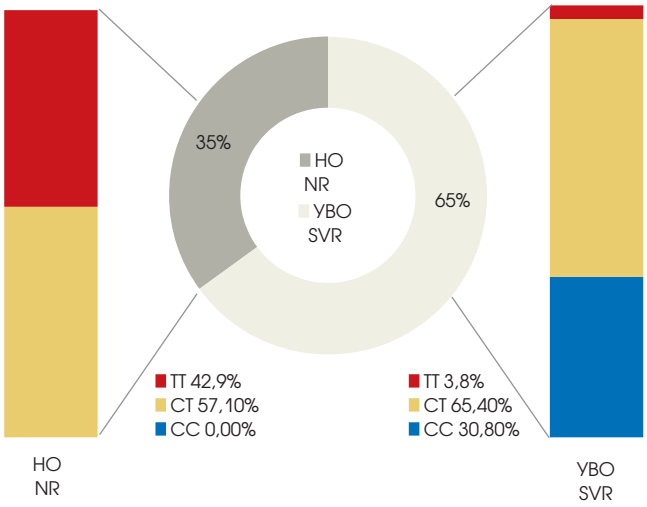
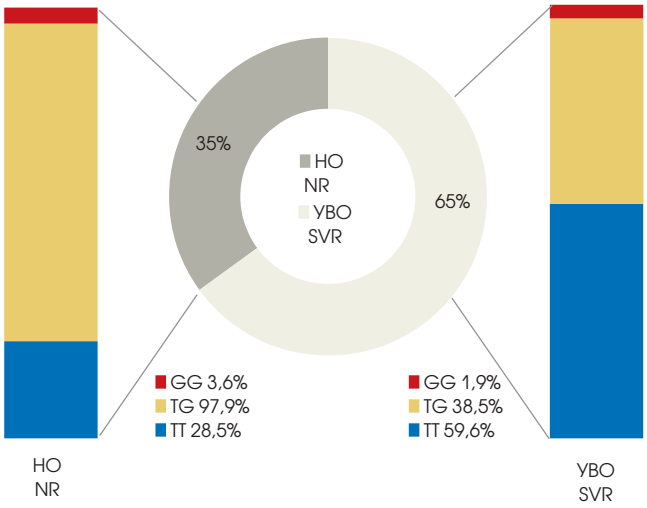


Рисунок 3. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs8099917 (T>G) в зависимости от эффекта ПВТ

Figure 3. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms at the rs8099917 locus (T>G) depending on the effect of AVT



Аналогичный анализ проведен для сайта rs8099917 (T>G) **(рис. 3)**.

Получены статистически значимые различия у детей в зависимости от ответа на ПВТ и для аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs8099917 (T>G). В группе детей с УВО (n = 52) генотип TT обнаружен у 59,6%, у 28,5% пациентов — в группе НО (p < 0,001). Гетерозиготный вариант TG определен у 38,5% пациентов с ответом на ПВТ и у 67,9% детей без ответа на лечение (p < 0,001). Гомозиготный аллель GG выявлен у 1,9% детей с УВО и 3,6% пациентов группы НО (p = 0,3).

При анализе однонуклеотидных замен в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* получены статистически значимые сочетания аллельных пар CC и TT у лиц, достигших УВО **(табл. 4)**.

На основании полученных результатов можно предположить, что наличие аллеля C в локусе rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* является предиктором благоприятного исхода терапии у детей с ХГС.

Принципиально важным следует считать поиск иммунологических маркеров, характеризующих экспрессию гена *IFNL3* у пациентов с ХГС. Нами изучена концентрация провоспалительных цитокинов sCD134, TNF-α, IL-1α, IL-6, IP-10 у детей с ХГС **(табл. 5)**.

У пациентов с ХГС при полиморфных вариантах G/G и T/G rs8099917 гена *IFNL3* отмечены более низкие уровни sCD134 и TNFα, нежели в группе детей с генотипом T/T. При полиморфном варианте T/T rs1299860 (C>T) выявлено более низкое содержание IL-1, чем при C/C + C/T. Других изменений концентраций цитокинов не обнаружено.

В **табл. 6** представлены сравнительные данные показателей цитокинового статуса у детей в зависимости от достижения эффекта ПВТ.

Статистически значимых различий уровня цитокинов в сравниваемых группах не получено. Это свидетельствует об отсутствии протективного действия указанных цитокинов, направленного на достижение эффекта.

Уровень АФП у детей с разной длительностью инфицирования (более 10 лет или менее 10 лет) не имел статистически значимых различий **(табл. 7)**. Однако при более длительном сроке заболевания уровень АФП был выше в 2 раза.

Обсуждение

Известно, что однонуклеотидные полиморфизмы в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* связаны с возможностью спонтанного выздоровления при остром гепатите С и вероятностью достижения УВО при лечении ХГС. Благоприятным генотипом является C/C (по сравнению с C/T и T/T) в локусе rs12979860 и T/T (по сравнению с T/G и G/G) в локусе rs8099917. Наибольшее прогностическое значение вышеназванные полиморфизмы имеют при лечении ХГС, вызванного генотипами 1 и 4, в меньшей степени — генотипами 2 и 3 [15, 16]. В нашем исследо-

Таблица 4. Сочетания различных аллельных вариаций локусов гена *IFNL3* в зависимости от ответа на ПВТ

Table 4. Combinations of various allelic variations of the *IFNL3* gene loci depending on the response to AVT

rs12979860 (C>T)	rs8099917 (T>G)	УВО, % SVR, %	НО, % NR, %	p
CC	TT	28,9%*	0	<0,001
	TG	1,9%**	0	
	GG	0**	0	
CT	TT	28,9%*	10,7%	<0,001
	TG	36,5%	46,4%	0,1
	GG	0**	0	
TT	TT	1,9%**	17,9%	
	TG	0	21,4%*	<0,001
	GG	1,9%**	3,6%	
Итого: 80 Total: 80		52	28	

* Различия достигли статистически значимого уровня.
** Сравнение не проводилось вследствие отсутствия данных или недостаточного количества выборок.
* Differences have reached a statistically significant level.
** No comparison was made due to lack of data or insufficient number of samples.

Таблица 5. Содержание цитокинов при различных полиморфных вариантах гена *IFNL3* у детей с ХГС, pg/ml, Me (LQ; UQ)

Table 5. Content of cytokines in different polymorphic variants of the *IFNL3* gene in children with Chronic hepatitis C, pg/ml, Me (LQ; UQ)

rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* rs12979860 (C>T) of the *IFNL3* gene					
Генотипы Genotypes	sCD134	TNF-α	IL-1	IL-6	IP-10
1. C/C + C/T	384,9 [1,9; 821]	0,8 [0,38; 47]	0,69 [0,34; 3,7]	0,55 [0,47; 2,9]	206,1 [143,7; 365]
2. T/T	35,8 [1,8; 342,8]	0,64 [0,4; 1,1]	0,34 [0,33; 0,36]	0,52 [0,49; 0,56]	284,1 [221; 396,9]
p_{1-2}	0,1	0,5	0,03	0,4	0,3
rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* rs8099917 (T> G) of the *IFNL3* gene					
1. T/T	410,2 [5,3; 1292,5]	1,45 [0,5; 260]	1,04 [0,34; 4,0]	0,55 [0,49; 4,3]	240,2 [177,9; 375]
2. G/G + T/G	206 [1,88; 429]	0,55 [0,34; 1,6]	0,37 [0,32; 2,85]	0,52 [0,46; 1,3]	198,5 [118,8; 365]
p_{1-2}	0,02	0,01	0,2	0,2	0,2

Таблица 6. Уровень цитокинов в сыворотке у детей с ХГС в зависимости от эффекта ПВТ, pg/ml, Me (LQ; UQ)

Table 6. Cytokines level in serum in children with Chronic hepatitis C depending on the effect of AVT, pg/ml, Me (LQ; UQ)

Дети с ХГС Children with Chronic hepatitis C	sCD134	TNF-α	IL-1	IL-6	IP-10
1. УВО (n = 52) 1. SVR(n = 52)	396,4 [1,98; 1 190]	0,9 [0,4; 101]	1,01 [0,34; 3,7]	0,56 [0,47; 4,5]	206,1 [129,7; 369]
2. НО (n = 28) 2. NR (n = 28)	206 [1,91; 425,9]	0,57 [0,38; 1,13]	0,36 [0,33; 1,6]	0,5 [0,47; 0,68]	252,0 [171,4; 315]
P_{1-2}	p = 0,2	p = 0,2	p = 0,1	p = 0,07	p = 0,5

Таблица 7. Уровень АФП у детей с разным периодом инфицирования, МЕ/мл, Me (LQ; UQ)

Table 7. AFP level in children with different duration of infection, IU/ml, Me (LQ; UQ)

Группы Groups	АФП AFP
>10 лет инфицирования (n = 25) >10 years of infection (n = 25)	5,35 [2,3; 13,9]
<10 лет инфицирования (n = 33) <10 years of infection (n = 33)	2,87 [1,6; 6,07]
	P = 0,09

вании установлено, что у детей, инфицированных генотипом 1 (RF_2k/1b) HCV и достигших УВО, достоверно чаще выявлены аллельные гомозиготные варианты C/C локуса rs12979860 и T/T локуса rs8099917. Генотип T/T локуса rs12979860 обнаружен только у пациентов с отсутствием эффективности от лечения. Гетерозиготный вариант C/T rs12979860 выявлен с одинаковой частотой у детей с УВО и НО.

По данным O.G. Shaker и соавторов, обнаружена статистически достоверная разница ($p < 0,005$) в частоте достижения УВО в зависимости от полиморфизма IFN-λ^3 в локусе rs12979860 у детей. У пациентов с УВО генотип CC встречался чаще, чем генотипы CT и TT (60, 30, 10% соответственно). У детей с генотипом CC в 2 раза чаще развивается УВО, чем у пациентов с генотипами CT и TT [17]. В работе D. Ge проанализировано 1 137 больных HCV с генотипом 1, проходивших длительный курс лечения ПЕГ-ИНФ-α^2a или 2b в сочетании с РБВ. Пациенты, которые достигали УВО, сравнивались с больными, не ответившими на ПВТ [12]. Было обнаружено, что полиморфизм rs12979860 (C>T) ассоциирован с УВО.

При анализе концентраций иммунологических маркеров (TNF-α, IL-1α, IL-6, IP-10) у детей с ХГС и без ХГС достоверных различий не выявлено. Не получено достоверной разницы в группах с эффектом или без эффекта от ПВТ (в зависимости от генотипа ХГС). В работе А.В. Колотвина проведен анализ влияния генетических полиморфизмов цитокинов (TNF-α, IL-1B, IL-6, IP-10, *IFNL3*) на эффективность противовирусной терапии ХГС и развитие фиброза печени у пациентов восточнославянского происхождения. Было продемонстрировано, что с увеличением количества «мутантных» генов цитокинов (IL-1B, *IFNL3*) уменьшается вероятность достижения УВО. С повышением количества «мутантных» аллелей гена TNF-α увеличивается вероятность ускоренного фиброгенеза [18].

При хронических вирусных гепатитах описана прямая корреляция между степенью фиброза в печени и уровнем АФП [19, 20]. В исследовании M. Kobayashi и соавторов повышенный уровень АФП при компенсированном циррозе печени при HCV ассоциировался с меньшей выживаемостью больных [21]. В настоящей работе ни у одного из пациентов не был диагностирован цирроз печени в исходе ХГС. Исследование уровня АФП у детей с различной длительностью инфицирования HCV не выявило разницы, однако при более длительном сроке заболевания уровень данного показателя увеличивается в 2 раза.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что определение генотипа по локусу rs12979860 гена *IFNL3* имеет важное значение при принятии решения о проведении комбинированной ПВТ. У детей с ХГС, ассоциированным с инфицированием генотипом 1 (RF_2k/1b), при определении благоприятного варианта CC rs12979860 гена *IFNL3* необходимо проводить лечение в связи с более высокой вероятностью формирования устойчивого вирусологического ответа.

Литература/References

1. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018. 268 p. (In Russ.)].
3. Каганов Б.С., Строкова Т.В., Орлова И.И. и др. Хронический гепатит С у детей: клиническое течение и эффективность терапии интерфероном. Вопросы современной педиатрии 2005; 3 (4): 5–12. [Kaganov B.S., Strokova T.V., Orlova I.I. et al. Chronic hepatitis C in children: clinical course and effectiveness of interferon therapy. Questions of Modern Pediatrics 2005; 3 (4): 5–12. (In Russ.)].
4. Indolfi G., Hierro L., Dezsofi A. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: A position paper by the Hepatology Committee of European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018; 66 (3): 505–515.
5. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April, 2016.
6. AASLD–IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. September 20, 2017.
7. Klenerman P., Thimme R. T-cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. Gut 2012; 61: 1226–1234.
8. Shin E.-C., Sung P.S., Park S.-H. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. Nat.Rev. Immunol. 2016; 16: 509–523.
9. Cashman S.B., Marsden B.D., Dustin L.B. The humoral immune response to HCV: understanding is key to vaccine development. Front. Immunol. 2014; 5: 550.
10. Matsuura K., Tanaka Y. Host genetic variants influencing the clinical course of hepatitis C virus infection. J. Med. Virol. 2016; 88: 185–195.
11. WMA Declaration of Helsinki — Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013.
12. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399–401.
13. Thompson A.J. Genetic factors and hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2012; 142: 1335–1339.
14. Gonzalez S.A., Keeffe E.B. IL-28B as a predictor of sustained virologic rin patients with chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterol. Hepatol. (N Y) 2011; 7 (6): 366–373.
15. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009; 461: 798–801.

16. Thompson A.J. Genetic factors and hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2012; 142: 1335–1339.
17. Shaker O.G., Nassar Y.H., Nour Z.A., El Raziky M. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2013; 57 (2).
18. Колотвин А.В. Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. М., 2014. 173 с. [Kolotvin A.V. Prognostic significance of genetic polymorphism of the pathogen and the host for evaluating the effectiveness of therapy and the development of liver fibrosis in chronic hepatitis C: a thesis for a Doctor's of Medicine degree. M., 2014. 173 p. (In Russ.)].
19. Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2008; 55 (85): 1423–7.
20. Li C., Zhang Z., Zhang P., Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol. Res. 2014; 44: 11–25.
21. Kobayashi M., Ikeda K., Hosaka T. et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. J. Med. Virol. 2006; 4 (78): 459–465.

Вклад авторов. И.А. Матинян: статистический анализ полученных данных; И.А. Матинян, Т.В. Строкова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи; И.А. Матинян, М.Э. Багаева, Н.Н. Таран, Е.В. Павловская, А.И. Зубович: получение данных для анализа, написание текста рукописи.
Authors contributions. I.A. Matinyan: statistical analysis of the data obtained; I.A. Matinyan, T.V. Strokova: development of research design, review of publications on the topic of the article; I.A. Matinyan, M.E. Bagaeva, N.N. Taran, E.V. Pavlovskaya, A.I. Zubovich: obtaining data for analysis, paper writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 01.03.2021.
Принята к публикации: 04.03.2021.
Article received: 01.03.2021.
Accepted for publication: 04.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Матинян Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-7049-446X.
Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-0762-0873.
Павловская Елена Вячеславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-4505-397X.
Таран Наталия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0001-9557-387X.
Багаева Мадлена Энверовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-1752-6901.
Зубович Андрей Игоревич, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-2966-5618.

AUTHORS INFORMATION
Matinyan Irina Aleksandrovna, PhD, Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-7049-446X.
Strokova Tatyana Viktorovna, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Head of the Department of Gastroenterology and Dietetology Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-0762-0873.
Pavlovskaya Elena Vyacheslavovna, PhD, Leading Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-4505-397X.
Taran Natalia Nikolaevna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Assistant professor of the Department of Gastroenterology and Dietetics, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0001-9557-387X.
Bagaeva Madlena Enverovna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Assistant of the Department of Gastroenterology and Dietetics, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-1752-6901.
Zubovich Andrey Igorevich, PhD, Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-2966-5618.

УДК 616.24–002–053.2

Клинико-морфологические особенности пневмонии у детей старшего возраста

Р.М. Файзуллина[1], д.м.н., профессор, **З.А. Шангареева**[1], к.м.н., **А.В. Санникова**[1], к.м.н., **Н.Т. Абсалямова**[2], **Т.В. Швец**[2], **И.Г. Мухамадиева**[1], **Д.Л. Гаврикова**[1], **А.В. Никитина**[1], **Ю.П. Самойлина**[1]

[1] ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Россия
[2] ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17», г. Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ. Рост распространенности воспаления легких является актуальной социальной и глобальной медицинской проблемой, что определяется тяжестью заболевания и высокой смертностью. Цель исследования — выявление факторов риска пневмонии и ее клинико-морфологических особенностей у детей старшего возраста. Под наблюдением находились 250 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет, госпитализированных в педиатрическое отделение ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17». Дети были поделены на три группы (в зависимости от возраста): первая — 3–6 лет (n = 40), вторая — 7–11 лет (n = 99), третья — 12–18 лет (n = 111). У всех пациентов проводился анализ анамнестических и клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования. Были выявлены факторы риска пневмонии у детей в разных возрастных группах. Получены статистически значимые различия по длительности лихорадочного периода у пациентов на догоспитальном этапе (p = 0,0031), уровню лейкоцитов (p = 0,018), палочкоядерных (p = 0,0004) и сегментоядерных (p = 0,0114) нейтрофилов, которые отражают выраженность острого воспалительного процесса заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПНЕВМОНИЯ, ДЕТИ, СТАРШИЙ ВОЗРАСТ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: **Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В. и соавторы. Клинико-морфологические особенности пневмонии у детей старшего возраста. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 25–29.**

UDC 616.24–002–053.2

Clinical and Morphological Features of Pneumonia in Older Children

R.M. Fayzullina[1], **Z.A. Shangareeva**[1], **A.V. Sannikova**[1], **N.T. Absalyamova**[2], **T.V. Shvets**[2], **I.G. Mukhamadieva**[1], **D.L. Gavrikova**[1], **A.V. Nikitina**[1], **Yu.P. Samoilina**[1]

[1] Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia
[2] City Children's Clinical Hospital № 17, Ufa, Russia

SUMMARY. The increase in the prevalence of pneumonia is an urgent social and global medical problem, which is determined by the severity of the disease and high mortality. In this regard, it is important to determine the risk factors for pneumonia, the clinical and morphological features of the disease in children at different age periods. The aim of the study was to determine the risk factors, clinical and morphological features of pneumonia in older children. Under the supervision of 250 children aged 3 to 18 years, hospitalized to the Pediatric Department of the City Children's Clinical Hospital №17. The children were divided into 3 groups depending on their age: group 1 — 3–6 years (n = 40), group 2 — 7–11 years (n = 99), group 3 — 12–18 years (n = 111). The analysis of anamnestic and clinical data, the results of laboratory and instrumental methods of research was carried out in all the studied patients. Risk factors for pneumonia in children in different age groups were identified. There were statistically significant differences in the duration of the febrile period in children at the prehospital stage (p = 0,0031), the level of white blood cells (p = 0,018), rod-shaped neutrophils (p = 0,0004) and segmental neutrophils (p = 0,0114), reflecting the severity of the acute inflammatory process of the disease.

KEYWORDS: PNEUMONIA, CHILDREN, OLDER AGE, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES

FOR CITATION: **Fayzullina R.M., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V. et al. Clinical and morphological features of pneumonia in older children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 25–29.**

Введение

Рост распространенности пневмонии у пациентов детского возраста является актуальной социальной и глобальной медицинской проблемой. По данным ВОЗ, это заболевание — главная причина детской смертности во всем мире [1–3]. Согласно официальной статистике, ежегодная заболеваемость внебольничной пневмонией в Российской Федерации составляет в среднем 370–400 случаев на 100 тыс. населения, а смертность — 17–18 на 100 тыс. жителей [4]. К числу основных факторов неблагоприятного исхода при этом заболевании относятся возраст пациента и позднее обращение за медицинской помощью. Также это неверная оценка состояния больного и его прогноза, неадекватная стартовая антибактериальная терапия [5–6]. Позднее обращение за медицинской помощью и установление диагноза, наличие сопутствующих заболеваний, нерациональная стартовая антибактериальная пневмония влияют на течение болезни, ухудшают ее прогноз [7–10].

Цель исследования: определить факторы риска, клинические и морфологические особенности пневмонии у детей в разные возрастные периоды.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное сравнительное исследование 250 детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в педиатрическое отделение Городской детской клинической больницы №17 города Уфы (ГДКБ №17) с января по декабрь 2019 года. Критериями включения стали: 1) возраст пациентов — от 3 до 18 лет включительно; 2) наличие информированного добровольного согласия родителей/опекунов на госпитализацию, обследование и лечение; 3) рентгенологически подтвержденный диагноз «пневмония» (наличие инфильтративных теней в легких на рентгенограмме/томограмме органов грудной клетки). Критерии исключения из исследования: 1) возраст детей младше 3 и старше 18 лет; 2) отсутствие информированного добровольного согласия родителей/опекунов на госпитализацию, обследование и лечение; 3) рентгенологически неподтвержденный диагноз «пневмония» (отсутствие инфильтративных теней в легких на рентгенограмме/томограмме органов грудной клетки). Для выявления особенностей заболевания у детей разного возраста пациенты были разделены на три группы (в соответствии с классификацией возрастных периодов Н.П. Гундобина, модифицированной А.Ф. Туром и И.М. Воронцовым). Первая — дошкольный период (с 3 до 6 лет), вторая — младший школьный период (с 7 до 11 лет), третья — старший школьный период (с 12 до 18 лет).

Анализ жалоб, анамнестических данных, объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования проводился по данным медицинской документации. К ней относятся карта амбулаторного пациента (форма № 112/у) и медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у). Особое внимание уделялось изучению жалоб и анамнеза, включая длительность и характер течения заболевания; лечение на догоспитальном этапе (в том числе антибактериальная терапия); наличие у детей с пневмонией бронхообструктивного синдрома и других патологических состояний и заболеваний, в частности хронических; длительность пребывания в стационаре; характер морфологических изменений в легких, активность острого воспалительного процесса. У всех пациентов учитывались массо-ростовые показатели с оценкой физического развития по таблицам перцентильного типа.

Статистический анализ полученных результатов исследования был выполнен в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В связи с распределением переменных, отличным от нормального, использовались непараметрические методы: x^2 с поправкой Йейтса, медианный тест и ранговый дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса. Количественные показатели были представлены в виде медианы (порядковые описательные статистики) и интерквартильного размаха: Me [Q25; Q75]. Качественные показатели — в виде доли в % по всей выборке в целом или в соответствующей группе. Полученные статистические данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди всех исследуемых детей, госпитализированных в педиатрическое отделение ГДКБ № 17, мальчиков было 46% (115 человек), девочек — 54% (135). Средний возраст пациентов составил 10,7 [4; 17] года. В первую группу вошли 40 детей (16,0% всех исследуемых в совокупности), во вторую — 99 (39,6%), в третью — 111 (44,4%). Средний возраст пациентов первой группы был 6 [5; 6] лет, второй — 9 [8; 10] лет, третьей — 14 [13; 16] лет.

Во всех случаях госпитализация детей в стационар проводилась по экстренным показаниям: бригадой скорой медицинской помощи, по направлению участкового врача-педиатра, по самообращению. Большинство пациентов с пневмонией были госпитализированы в больницу по направлению участкового врача-педиатра: 27 детей (60%) в первой группе, 74 (64,6%) — во второй, 89 (51,5%) — в третьей; $x^2 = 0,7587$; $p = 0,6843$. Отмечено, что около 1/3 больных старшего школьного возраста обратились за медицинской помощью самостоятельно. Неблагоприятные условия жизни (проживание в домах ребенка, социальных приютах, общежитиях) и низкий социальный статус детей, являющиеся значимыми факторами риска пневмонии, присутствовали только у 2,5% пациентов в первой группе. Около 2,5% всех детей (7,5% в первой группе, 3,0% во второй; $x^2 = 4,7475$; $p = 0,0931$) не посещали организованные детские коллективы (детский сад, школу). При этом 32,0% пациентов проживали в неполных семьях (отсутствие одного или обоих родителей): 20,0, 33,3 и 36,9% в первой, второй и третьей группах соответственно ($x^2 = 3,8479$; $p = 0,1416$).

Для сравнения количественных переменных групп исследования (выборок) использовался ранговый дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса. Были проанализированы следующие показатели: длительность болезни дома, лихорадочного периода до госпитализации и самой госпитализации, уровень лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ, СРБ, сатурация кислорода (SpO2). Данные проведенного анализа показали значимые различия в таких показателях, как продолжительность лихорадки до госпитализации, уровень лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, в группах сравнения. Так, самая высокая длительность лихорадки дома (наибольшая ранговая сумма) наблюдалась у детей старшего школьного возраста (третья группа), наи-

Таблица 1. Анализ длительности заболевания и показателей острого воспалительного процесса у детей с пневмонией (дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса)

Table 1. Analysis of disease duration and indicators of acute inflammatory process in children with pneumonia (Kruskal-Wallis analysis of variance)

Показатель Indicator	Группы Groups						H	p
	1-я 1st		2-я 2nd		3-я 3rd			
	Сумма рангов Rank sum	Средний ранг Midrank	Сумма рангов Rank sum	Средний ранг Midrank	Сумма рангов Rank sum	Средний ранг Midrank		
Длительность болезни дома Disease duration (at home period)	4 978,50	124,46	12 438,0	126,92	13 211,50	121,21	0,3360	0,8453
Длительность лихорадки до поступления в стационар Duration of fever before admission to hospital	3 947,00	101,21	11 194,00	114,22	15 240,00	139,82	11,5645	0,0031
Длительность госпитализации Length of hospital stay	4 696,50	117,41	11 670,50	117,88	15 008,0	135,20	4,2456	0,1197
Уровень лейкоцитов White count	5 714,50	142,86	13 304,50	134,39	12 106,00	110,05	8,8806	0,0118
Палочкоядерные нейтрофилы Band neutrophils	3 684,00	92,10	11 766,50	118,85	15 674,50	142,50	15,8285	0,0004
Сегментоядерные нейтрофилы Segmentonuclear neutrophils	3 757,00	93,93	128,32	129,62	145,36	132,15	8,9480	0,0114
Уровень СОЭ Blood sedimentation rate	4 585,50	114,64	12 510,00	126,36	14 029,50	127,54	1,0015	0,6061
Уровень СРБ C-reactive protein	2 625,50	93,77	6 247,00	90,54	9 272,50	99,70	1,3102	0,5194
SpO2	4 569,50	123,50	11 107,50	118,16	11 584,00	113,57	0,8650	0,6489

меньшая — в первой группе. Пациенты из третьей группы обращались за медицинской помощью раньше, чем исследуемые из второй и первой групп. Это было обусловлено более выраженным интоксикационным синдромом. Самый высокий уровень лейкоцитов отмечался в первой группе, наименьший — в третьей. Однако наибольший уровень палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов был в третьей группе, наименьший — у детей дошкольного возраста (**табл. 1**). Более половины госпитализированных пациентов получали антибактериальную терапию в домашних условиях (129 человек, 51,6%); 45,0% — в первой группе, 48,5% — во второй, 56,8% — в третьей; $x^2 = 2,4861$; p = 0,2885. В качестве стартовой антибактериальной терапии наиболее часто использовались антибиотики пенициллинового ряда (29,2%), цефалоспорины (14,8%) и макролиды (4,4%). В первой группе одинаково часто назначались пенициллины и цефалоспорины (по 17,5%), редко — макролиды (5,0%). Во второй группе отмечалась тенденция к более частому использованию пенициллинов (33,3%), в третьей — цефалоспоринов (19,8%).

Средняя длительность пребывания всех детей в условиях педиатрического отделения стационара составила 10 [7; 20] дней, от 10,0 в первой группе до 10,8 дня в третьей. У всех госпитализированных пациентов (100%) была диагностирована внебольничная пневмония острого течения средней степени тяжести. По локализации очагов инфильтрации наиболее часто у детей устанавливали правостороннюю пневмонию (48,8%), реже — левостороннюю (40,0%) и двустороннюю (11,2%). Причем с тенденцией к двустороннему распространению воспалительного процесса у пациентов младшего школьного и левостороннему поражению — у исследуемых старшего школьного возраста (**рис. 1**). У большинства (94,0%) пациентов морфологически пневмония характеризовалась поражением одного или нескольких сегментов легких (**рис. 2**).

Осложнения заболевания в виде плеврита и постпневмонического ателектаза встречались лишь у 7 человек (2,8%) и наблюдались только среди детей из второй и третьей групп ($x^2 = 0,8670$; p = 0,6482). Необходимо

Рисунок 1. Локализация пневмонии у детей старшего возраста

Figure 1. Localization of pneumonia in older children

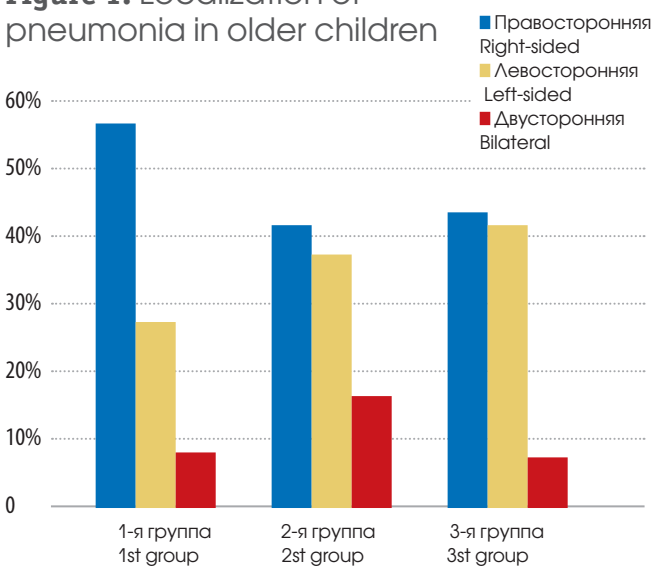
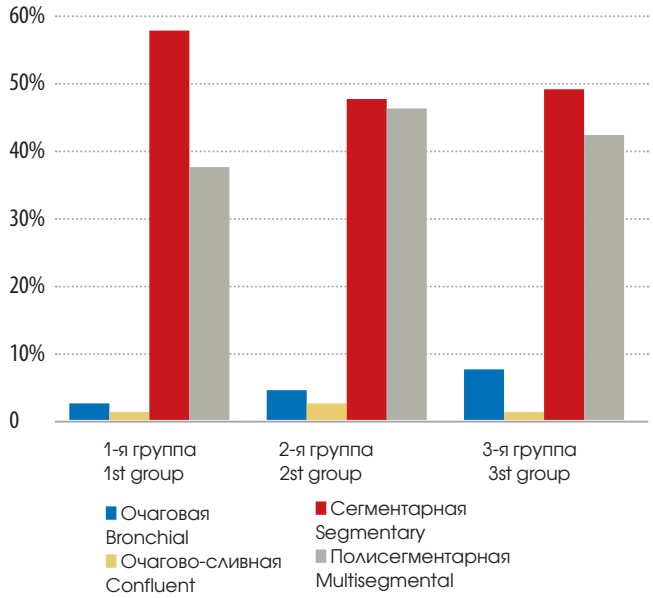


Рисунок 2. Морфологическая характеристика пневмонии у детей старшего возраста

Figure 2. Morphological characteristics of pneumonia in older children



отметить, что постпневмонический ателектаз, который выявлялся только среди пациентов младшего школьного возраста, составил 4,0%. Наличие сопутствующих заболеваний и патологических состояний наблюдалось у 26,4% детей (25,0, 22,2 и 30,6% в первой, второй и третьей группах соответственно; $x^2 = 1,6642$; p = 0,4351).

Среди сопутствующих болезней наиболее часто встречались острые и хронические заболевания лор-органов — отит, назофарингит, аденоидит и др. Реже — аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма; 3,6%), пороки и аномалии развития сердца (2,8%), кандидозы слизистых оболочек (5,2%), заболевания желудочно-кишечного тракта (1,6%), артриты (1,6%), патология мочевыделительной и нервной систем (по 0,4%), сахарный диабет (0,4%). Заболевания лор-органов чаще отмечались у детей из второй и третьей групп (по 9,0%), в первой — 7,5%. Аллергические заболевания сопутствовали пневмонии в 5,4% случаев в третьей группе, в 2,0% — во второй, в 2,5% — в первой. Наибольшая доля аномалий и пороков развития сердца приходилась на вторую группу. Немаловажным является высокая частота грибковых поражений слизистых оболочек: 10,0% в первой группе, 7,2% — во второй, что, вероятно, связано с необоснованным назначением антибактериальных препаратов. Бронхообструктивный синдром, сопровождающийся сухими свистящими хрипами в легких и требующий ингаляционной бронхолитической терапии, отмечался у 25 исследуемых детей (10,0%); 12,5% пациентов в первой группе, 12,1% — во второй, 7,2% — в третьей ($x^2 = 3,8479$; p = 1,7347). При этом 1,2% детей были госпитализированы повторно (по одному ребенку в каждой группе). Исходом заболевания во всех случаях стало выздоровление.

Необходимо отметить, что оценка физического развития по таблицам перцентильного типа показала наличие большого количества детей с дефицитом и избытком массы тела в каждой группе ($x^2 = 1,1539$; p = 0,5616). Пациенты с нормальной массой тела составили 68,0% (170 человек), с дефицитом массы — 23,6% (56), с избытком — 8,4% (21 ребенок). Наибольшее число детей с дефицитом массы тела было в первой группе (дошкольного возраста, 25,0%), с избытком — в третьей (старшего школьного возраста, 10,8%).

Выводы

Таким образом, внебольничная пневмония у детей старшего возраста чаще проявляется правосторонним поражением легких с преимущественной локализацией в пределах одного или нескольких сегментов. Клиническая картина болезни у пациентов младшего и старшего школьного возраста характеризуется наиболее длительным лихорадочным периодом с выраженным острым воспалительным процессом, наличием легочных осложнений, высокой частотой сопутствующих острых и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. У дошкольников наблюдается наиболее выраженный лейкоцитоз в крови, а также частое грибковое поражение слизистых оболочек, сопутствующий бронхообструктивный синдром. К факторам риска формирования внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста относятся низкий социальный статус, дефицит массы тела, кандидозы слизистых оболочек; у пациентов младшего школьного возраста — позднее обращение за медицинской помощью, социальный фактор; у старшеклассников — отсутствие обращения за медпомощью на догоспитальном этапе, проживание в неполных семьях, ожирение.

Литература/References

1. Российское респираторное общество; Федерация педиатров стран СНГ; Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2011. 63 с. [Russian Respiratory Society; Federation of Pediatricians of the CIS countries; Moscow Society of Pediatric Doctors. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention. Scientific and practical program. Moscow, 2011. 63 p. (In Russ.)].
2. Российское респираторное общество; Межрегиональное педиатрическое респираторное общество; Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с. [Russian Respiratory Society; Interregional Pediatric Respiratory Society; Moscow Society of Children's Doctors. Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. M.: Original-layout, 2015. 64 p. (In Russ.)].
3. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2000. 272 с. [Tatochenko V.K. Practical pulmonology of childhood. M., 2000. 272 p. (In Russ.)].
4. Здоровье населения и качество жизни: материалы VII Всероссийской (с международным участием) заочной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 30 марта 2020 г. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. [Population health and quality of life: materials of the VII All-Russian Correspondence Scientific and Practical Conference with International Participation. Saint Petersburg, March 30, 2020. Saint Petersburg: I.I. Mechnikov NWSMU, 2020. (In Russ.)].
5. Синопальников А.И. Ведение больных внебольничной пневмонией в амбулаторных условиях. Фарматека 2020; 27 (10): 8–18. [Sinopal'nikov A.I. Management of patients with community-acquired pneumonia on an outpatient basis. Pharmateca 2020; 27 (10): 8–18. (In Russ.)].

6. Малахов А.Б., Зинкевич А.П., Алискандиев А.М. и др. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. Практическая пульмонология 2019; 2: 18–26. [Malaxov A.B., Zinkevich A.P., Aliskandiev A.M. et al. Community-acquired pneumonia in children: diagnostic algorithms and antibacterial therapy. Practical Pulmonology 2019; 2: 18–26. (In Russ.)].
7. Дронов И.А., Мещеряков В.В., Елкина Т.Н. и др. Результаты тестирования педиатров по вопросам антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей. Вопросы практической педиатрии 2018; 13 (2): 44–8. [Dronov I.A., Meshheryakov V.V., Elkina T.N. et al. Results of testing of pediatricians on antibacterial therapy for respiratory tract infections. Questions of practical pediatrics 2018; 13 (2): 44–8. (In Russ.)].
8. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации. Медицинский совет 2019; 15: 79–88. [Zajcev A.A., Sinopal'nikov A.I. Community-acquired pneumonia in hospitalized patients: clinical recommendations. Medical Council 2019; 15: 79–88. (In Russ.)].
9. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Ковалева А.В. и др. Гипердиагностика внебольничной пневмонии у детей и пути ее преодоления. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97 (2): 50–54. [Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Kovaleva A.V. et al. Overdiagnosis of community-acquired pneumonia in children and ways to overcome it. Pediatrics. G.N. Speransky Journal 2018; 97 (2): 50–54. (In Russ.)].
10. Кузьменко А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19 (2): 84–90. [Kuz'menko A. Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2017; 19 (2): 84–90. (In Russ.)].

Вклад авторов. Р.М. Файзуллина: концепция и дизайн исследования; Н.Т. Абсалямова, Т.В. Швец, И.Г. Мухамадиева, Д.Л. Гаврикова, А.В. Никитина, Ю.П. Самойлина: сбор и обработка материалов; З.А. Шангареева, А.В. Санникова: анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.
Authors contributions. R.M. Fayzullina: concept and design of the study; N.T. Absalyamova, T.V. Shvets, I.G. Mukhamadieva, D.L. Gavrikova, A.V. Nikitina, Yu.P. Samoilina: collection and processing of materials; Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova: analysis of the obtained data, writing the text. All the authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 22.03.2021.
Принята к публикации: 24.03.2021.
Article received: 22.03.2021.
Accepted for publication: 24.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, заместитель декана педиатрического факультета по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0002-9001-1437.
Шангареева Зилия Асгатовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0001-8745-9989.
Санникова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0002-1207-8134.
Абсалямова Нурсиля Талгатовна, главный врач ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17»**.
Швец Татьяна Викторовна, заведующая педиатрическим отделением № 3 ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17»**.
Мухамадиева Ирина Гулусовна, ординатор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Гаврикова Дарья Леонидовна, ординатор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Никитина Анастасия Владимировна, ординатор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Самойлина Юлия Павловна, ординатор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
* Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Тел.: +7 (347) 272-41-73. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.
** Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, д. 29. Тел.: +7 (347) 246-69-59. E-mail: ufa. gdkb17@doctorrb.ru.

AUTHORS INFORMATION
Faizullina Reseda Mansafovna, PhD, Professor, Professor of the Department of Intermediate level Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of the Extended education, Deputy Dean of the Pediatric Faculty for research work of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0002-9001-1437.
Shangareeva Ziliya Asgatovna, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of the Extended education of the FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Sannikova Anna Vladimirovna, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of the Extended education of the FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
ORCID: 0000-0002-1207-8134.
Absalyamova Nursilya Talgatovna, Chief medical officer of the City Children's Clinical Hospital № 17**.
Shvets Tatyana Viktorovna, Head of the Pediatric Department № 3 of the City Children's Clinical Hospital № 17**.
Mukhamadieva Irina Gulusovna, resident of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of the Extended education of the FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Gavrikova Darya Leonidovna, resident of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of the Extended education of the FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Nikitina Anastasiya Vladimirovna, resident of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of the Extended education of the FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation**.
Samoilina Julia Pavlovna, resident of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of the Extended education of the FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
* Address: 450008, Republic of Bashkortostan, Ufa, 3, Lenin St. Phone: +7 (347) 272-41-73. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.
** Address: 450065, Ufa, 29, Svobody St. Phone: +7 (347) 246-69-59. E-mail: ufa. gdkb17@doctorrb.ru.

УДК 616.124: 612.13:616–053

Типы центральной гемодинамики и морфофункционального состояния миокарда у новорожденных из группы перинатального риска

С.Б. Бережанская, д.м.н., профессор, **А.А. Афонин,** д.м.н, профессор, **Д.И. Созаева,** д.м.н., **И.В. Панова,** д.м.н, **С.Х. Домбаян,** к.м.н.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ. Патология матери, осложнения беременности и родов способствуют развитию перинатальной гипоксии плода и новорожденного. Это оказывает существенное влияние на адаптационно-приспособительные процессы в постнатальном онтогенезе. Настоящее исследование посвящено изучению патогенетических аспектов нарушений адаптации и становления функций сердечно-сосудистой системы (ССС) у новорожденных из группы перинатального риска, что является одним из приоритетных научных направлений и важной проблемой кардиологии перинатального периода. Именно особенности клинических, морфофункциональных проявлений и сложность диагностического процесса кардиальной патологии приводят к хронизации и развитию более глубоких ее нарушений у детей, подростков и взрослых. Указанное подчеркивает целесообразность изучения частоты и специфики постгипоксического ремоделирования сердечно-сосудистой системы вследствие перенесенной гипоксии-ишемии у пациентов из группы перинатального риска, что позволит выявить возрастные критерии диагностики, разработать схемы динамического наблюдения и патогенетически обоснованную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЕ, АДАПТАЦИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ, ГЕМОДИНАМИКА, МИОКАРД

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: **Бережанская С.Б., Афонин А.А., Созаева Д.И. и соавторы. Типы центральной гемодинамики и морфофункционального состояния миокарда у новорожденных из группы перинатального риска. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 30–35.**

UDC 616.124: 612.13:616–053

Types of Central Hemodynamics and Morphofunctional State of the Myocardium in Newborns from the Perinatal Risk Group

S.B. Berezhanskaya, A.A. Afonin, D.I. Sozaeva, I.V. Panova, S.Kh. Dombayan

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY. Maternal pathology, complications of pregnancy and childbirth contribute to the development of perinatal hypoxia of the fetus and newborn, which has a significant impact on the adaptive processes in postnatal ontogenesis. The present study is devoted to the study of the pathogenetic aspects of adaptation disorders and the formation of the functions of the cardiovascular system (CVS) in newborns from the perinatal risk group, which is one of the priority research areas and an important problem of cardiology of the perinatal period. It is the peculiarities of clinical, morphofunctional manifestations and the complexity of the diagnostic process of cardiac pathology that lead to chronicity and the development of its deeper disorders in children, adolescents and adults. This emphasizes the feasibility of studying the frequency and characteristics of post-hypoxic remodeling of the cardiovascular system due to hypoxia-ischemia in children from the perinatal risk group, which will reveal age-related diagnostic criteria, develop follow-up schemes and pathogenetically substantiated therapy.

KEYWORDS: NEWBORNS, ADAPTATION, CARDIOVASCULAR SYSTEM, REMODELING, HEMODYNAMICS, MYOCARDIUM

FOR CITATION: Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Sozaeva D.I. et al. Types of central hemodynamics and morphofunctional state of the myocardium in newborns from the perinatal risk group. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 30–35.

Введение

С учетом достижений генетики и возрастной физиологии в последние десятилетия выделяются критические периоды жизни ребенка, объективно характеризующиеся процессами переключения его генетической программы с антенатального на постнатальный период развития [1, 2, 3, 4]. В данном аспекте, по мнению экспертов ВОЗ, самым ответственным отрезком жизни является период новорожденности. В рамках этого этапа выделен ранний неонатальный период особо напряженной адаптации, при котором наибольшую нагрузку и ответственность наряду с центральной нервной, эндокринной и иммунной системами несет сердечно-сосудистая — одна из важнейших адаптационных систем организма. Учитывая особенности ремоделирования ССС, обусловленные несвоевременным закрытием дистальных коммуникаций с сохранением патологических вариантов постнатального шунтирования (право-левого, бидиректорального) и регургитацией 1–2-й степени на митральном и трикуспидальном клапанах, вопросы становления центральной гемодинамики и морфофункционального состояния миокарда у новорожденных и детей раннего возраста из группы перинатального риска продолжают привлекать пристальное внимание неонатологов, педиатров и кардиологов.

Цель исследования: изучение и анализ особенностей центральной гемодинамики (ЦГ) и морфофункционального состояния миокарда у новорожденных.

Материалы и методы. В обследование включены доношенные новорожденные (240 человек), имевшие анте- и интранатальные факторы риска. Критерием исключения явились дети, рожденные преждевременно, от многоплодной беременности, с задержкой внутриутробного развития, наследственной патологией, врожденными пороками развития, гемолитической болезнью, инфекционными и соматическими заболеваниями.

Для оценки нарушений состояния ССС новорожденных использовали Международную статистическую классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Центральная гемодинамика и морфофункциональное состояние миокарда изучались методом доплерэхокардиографии на ультразвуковых диагностических системах Sim 5 000 Plus Esabiomedica (Италия), Aloka, Titan Siemens с использованием секторальных датчиков с частотой 3,5 и 5 МГц по стандартным позициям выведения с расчетом основных показателей методом Тейхольца.

От официальных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка исходных рядов признаков осуществлялась с использованием лицензионных пакетов AtteStat 7.3, Microsoft Excel 2003, PolyAnalyst, SPSS 15.0, Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Поскольку истоки нарушений адаптации и ремоделирования ССС, определяемые уже в раннем неонатальном периоде с разной динамикой в последующем, относят к антенатальному периоду, следует отметить ряд его особенностей. Обращено внимание на возраст матерей обследованных детей, в числе которых юные и старше 30–35 лет составили 41,0%. При этом женщины имели неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез. Он характеризовался первичным и вторичным бесплодием (9,2 и 5,0% соответственно), неразвивающейся беременностью и мертворождением (14,2; 2,9%), выкидышами (6,3%) и медицинскими абортами (более чем у каждой пятой). Определенную роль в столь неблагоприятном акушерско-гинекологическом анамнезе, видимо, может играть ранее выявлявшаяся инфекционная патология (герпетическая и цитомегаловирусная инфекция, микоплазмоз, хламидиоз, гонорея, трихомониаз, бактериальный вагиноз) у 68,8% матерей, сочетавшаяся с экстрагенитальной патологией. Особо следует отметить, что более чем у каждой десятой беременной была дефицитная анемия 1–2-й степени. Поэтому не является неожиданным высокая частота осложнений беременности в форме угрозы прерывания (28,3%), гестозов — ранних и поздних (37,5%), что привело на фоне эндотелиальной дисфункции к развитию фетоплацентарной недостаточности (49,1%) и внутриутробной гипоксии плода (69,2%).

Со стороны матери роды осложнились слабостью родовой деятельности, родовозбуждением и стимуляцией (5,4; 6,3%), несвоевременным излитием околоплодных вод (15,8%), оперативным родоразрешением (16,3%), а со стороны плода — крупной массой (4,6%), тазовым предлежанием (4,6%), обвитием пуповины вокруг шеи (20,4%).

Тем не менее практически все новорожденные (97,1%) появились от доношенной беременности (после 40 недель — только 2,9%).

Более 90,0% детей родились с оценкой по шкале Апгар от 6 до 9 баллов, с преобладанием 6–7-балльной оценки на 1-й минуте (79,1%). К 5-й минуте оценка составила 7–9 баллов с повышением ее до 8–9 баллов у 71,0% новорожденных.

Анализ клинического состояния детей в раннем постнатальном периоде выявил особенности течения адаптационно-приспособительных реакций, характеризовавшиеся потерей первоначальной массы тела более 10% у каждого десятого ребенка и задержкой ее восстановления только к третьей неделе жизни.

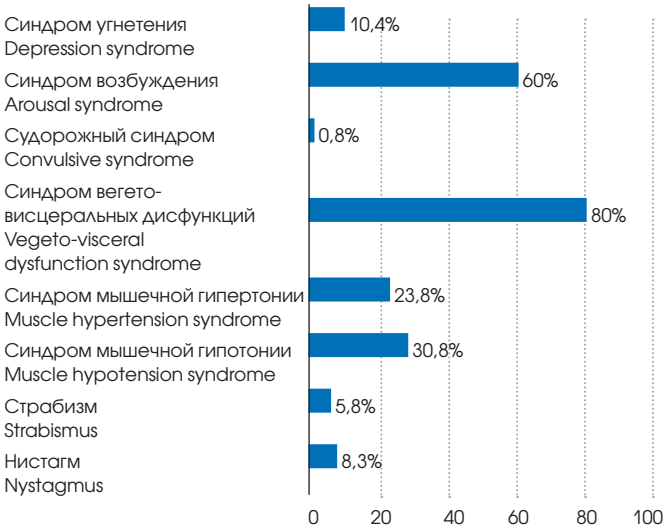
Среди пограничных состояний раннего неонатального периода наиболее часто регистрировались нагрубание молочных желез (27,9%) и токсическая эритема (22,5%). Длительное заживление пупочной ранки отмечалось у 5,8% новорожденных, а транзиторная гипертермия имела место у 11,3%. Заслуживает внимание раннее появление желтухи к концу первых-вторых суток жизни у 7,5% детей, в то время как затянувшаяся желтуха наблюдалась у 10,8%.

При оценке неврологического статуса новорожденных по стандартной схеме [5, 6] были выявлены неврологические симптомы и синдромы, встречавшиеся в различных сочетаниях (**рис. 1**).

Ранний неонатальный период, особенно в первые часы и дни жизни, является временем экстренной адаптации. Это подчеркивается тем, что наибольшее напряжение приспособительных реакций приходится на первые 30 минут после появления на свет.

Рисунок 1. Частота встречаемости основных неврологических синдромов и симптомов у новорожденных

Figure 1. Frequency of occurrence of major neurological syndromes and symptoms in newborns



В данный отрезок происходит острая респираторно-гемодинамическая адаптация. Второй период адаптации (от одного до шести часов) — это синхронизация основных функциональных систем организма, в которой важную роль играет ССС, так же как и на последующем этапе на фоне метаболического типа обмена веществ. В таких условиях благоприятная перестройка и морфофункциональное состояние ССС во многом определяют характер адаптации новорожденного в целом к условиям внешней среды.

Несмотря на относительно удовлетворительное состояние ребенка при рождении, в первые часы жизни отмечались изолированные или сочетанные клинические симптомы дисфункции сердечно-сосудистой системы у обследованных детей. Наиболее частыми признаками дисфункции ССС были периоральный цианоз при нагрузке (48,3%), мраморность кожных покровов (45,8%), акцент 2-го тона на клапане легочной артерии (45,8%), систолический шум у мечевидного отростка (42,9%) и в 5-й точке (39,2%), тахикардия при нагрузке (30,8%). В большинстве случаев эти показатели сохранялись в раннем и позднем неонатальном периоде с тенденцией к снижению их интенсивности. Более патогномоничные симптомы сердечной дисфункции — периорбитальные отеки (7,1–10,8%), брадикардия (5,0–7,9%), разлитой сердечный толчок (5,8–7,0%), надчревная пульсация (5,0–5,8%), гепатомегалия (0,8%) — отмечались в произвольных сочетаниях не более 2–3 симптомов одномоментно с минимальной степенью выраженности. Однако их совокупность расценивалась нами как затруднение постнатальной адаптации ССС.

Для выявления особенностей функционирования ССС в переходный период от внутриутробного к «самостоятельному» существованию был выбран традиционный подход, определивший изучение на первом этапе соотношения центральной гемодинамики и основных параметров морфофункционального состояния миокарда в изучаемой когорте новорожденных. Обнаружены четыре типа центральной гемодинамики, сопоставление которых в первые часы, в первые — седьмые сутки жизни не имело существенных отличий (**табл. 1**).

При этом на протяжении всего раннего неонатального периода определяется четкая тенденция к превалированию гипокинетического типа (от 38,0% в первые часы жизни до 44,0% к седьмым суткам). Вторым по частоте встречаемости является гиповолемический вариант с колебаниями от 31,0 до 33,0% с первых часов до пяти суток жизни и снижением до 21,0% к концу раннего неонатального периода, при этом уступая нормокинетическому типу ЦГ (32,0%) к тому же сроку. Гиперкинетический вариант ЦГ присутствует на протяжении первых семи суток в пределах 6,0–5,0% в первые три дня с уменьшением до ничтожного уровня (3,0%) и небольшим повышением к концу неонатального периода. В эти же

Таблица 1. Варианты центральной гемодинамики и их соотношения у новорожденных в раннем неонатальном периоде

Table 1. Variants of central hemodynamics and their ratio in newbornsin the early neonatal period

Типы центральной гемодинамики Types of central hemodynamics	Первые часы жизни (n = 199) First hours of life (n = 199)		Первые сутки жизни (n = 130) 1 day of life (n = 130)		Третьи сутки жизни (n = 198) 3 day of life (n = 198)		Пятые сутки жизни (n = 175) 5 day of life (n = 175)		Седьмые сутки жизни (n = 62) 7 day of life (n = 62)		28 дней жизни (n = 132) 28 days of life (n = 132)	
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
Нормокинетический Normokinetic	50	25,0	29	22,0	48	24,0	46	26,0	20	32,0	63	48,0
Гипокинетический Hypokinetic	76	38,0	55	42,0	74	37,0	63	36,0	27	44,0	36	27,0
Гиперкинетический Hyperkinetic	11	6,0	5	4,0	9	5,0	8	5,0	2	3,0	12	9,0
Гиповолемический Hypovolemic	62	31,0	41	32,0	67	34,0	58	33,0	13	21,0	21	16,0

Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в возрастной группе.
Note: percentages are based on the number of children in the age group.

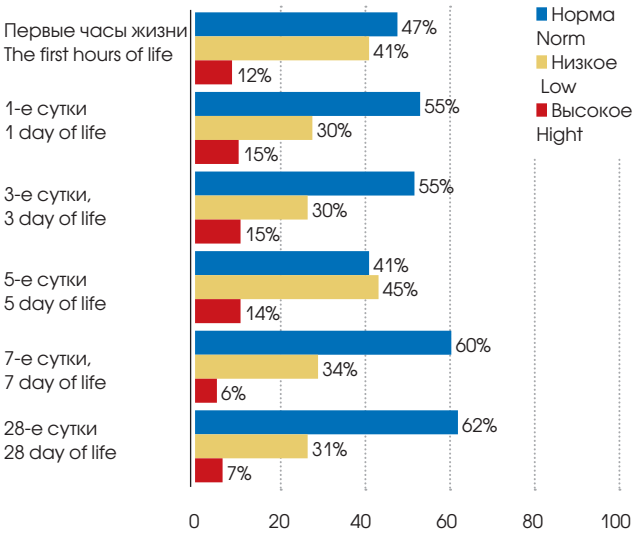
сроки реально значимо повышается доля нормокинетического типа, частично вытесняя к седьмым суткам жизни гиповолемический вариант гемодинамики. Тем не менее именно гиповолемический и гипокинетический типы (65,0%) сохраняются ведущими к концу раннего неонатального периода. Поздний неонатальный период отличается противостоянием гиповолемического (21,0%) и нормокинетического (36,0%) вариантов, что является логичным. Однако к концу первого месяца жизни на первое место выходит нормокинетический тип, составляя практически половину от всех вариантов ЦГ (на фоне плавного снижения гиповолемического и гипокинетического).

В числе изучаемых признаков, характеризующих состояние миокарда, остановимся на давлении в полости левого желудочка (ЛЖ), определяемом по отношению толщины задней стенки ЛЖ в диастолу к площади поверхности тела и, соответственно, отражающем преимущественно сопротивление стенок ЛЖ притоку дополнительного объема (преднагрузки). Несмотря на то что в возрастном аспекте данный параметр варьирует незначительно, нельзя не фиксировать связанные с возрастом «переломные точки» (**рис. 2**).

Это относится к значительному изменению соотношения нормального и низкого давления к концу первых суток в сравнении с первыми часами жизни, выравниванию показателей нормального и низкого давления к пятому дню и уменьшению удельного веса высокого давления к седьмому дню. В динамике неонатального периода, несмотря на колебания показателей, определяется достаточно четко тенденция к плавному нарастанию тренда нормального давления с конца первых суток. При этом параметры высокого давления снижаются. В целом достаточно монотонная картина показателей нарушается всплеском нормального давления к концу первых суток с падением на пятые и со стремительным подъемом к седьмому дню, сохраняющимся в последующий отрезок неонатального периода.

Рисунок 2. Варианты давления наполнения в левом желудочке в неонатальном периоде

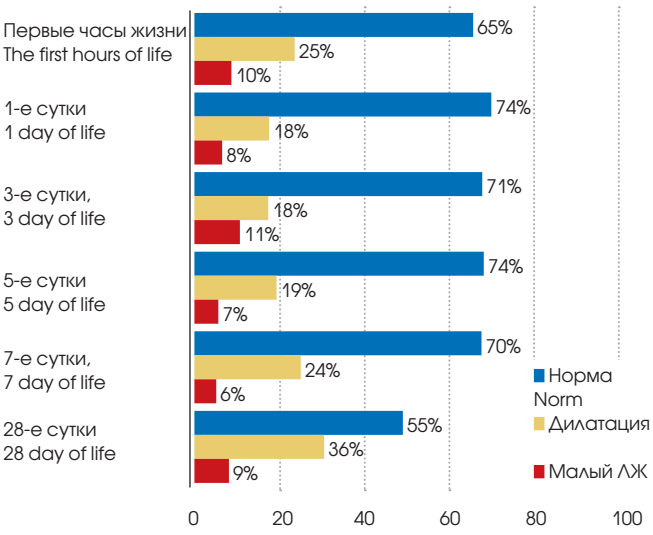
Figure 2. Variants of filling pressure in the left ventricle in neonatal period



Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в возрастной группе.
Note: percentages are based on the number of children in the age group.

Рисунок 3. Варианты размеров полости левого желудочка в неонатальном периоде

Figure 3. Variants of the size of the left ventricular cavity in the neonatal period



Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в возрастной группе.
Note: percentages are based on the number of children in the age group.

Можно отметить колебания показателей низкого давления в ЛЖ. Они плавно снижались в первые три дня жизни, но к пятым суткам был «скачок» удельного содержания, а в конце первого месяца жизни наблюдалось возвращением к уровню вторых-третьих суток.

При сопоставлении показателей давления в ЛЖ с типами ЦГ выявлено, что низкое давление наиболее часто отмечено у новорожденных с гипокинетическим вариантом ЦГ в первые часы и на пятые сутки жизни. Закономерно, что высокое давление во всех типах выявлялось достаточно редко. Однако при его невысоком удельном весе в целом обращено внимание, что при гиповолемическом типе высокое давление имело место чаще на всех возрастных этапах, особенно к концу раннего и позднего неонатального периода.

Для последующей оценки морфофункционального состояния миокарда были учтены размеры полости ЛЖ, которые определялись на основании вычисления нормализованного показателя — индекса конечно-диастолического объема (ИКДО). У обследованных новорожденных выделены следующие варианты размеров полости ЛЖ: норма, дилатация и малый ЛЖ (**рис. 3**).

ИКДО характеризовался стабильностью вариантов в возрастном аспекте на протяжении неонатального периода. Сопоставление вариантов размеров полостей ЛЖ выявило подавляющее превалирование нормальной полости ЛЖ в раннем неонатальном пе-

риоде с пределами его колебаний от 65,0% в первые часы жизни до 74,0–70,9% в последующем, но с четким снижением к концу первого месяца (55,3%). Представляется логичным у изучаемого контингента новорожденных небольшое число (10,0–6,0%) случаев с малой полостью ЛЖ. Доля дилатации ЛЖ достаточно стабильна на первые — пятые сутки, при этом интересным нюансом является более высокий уровень показателя в первые часы жизни в 25% наблюдений, возвращение практически к такому же показателю на седьмые сутки с последующим подъемом к концу первого месяца (36,0% наблюдений).

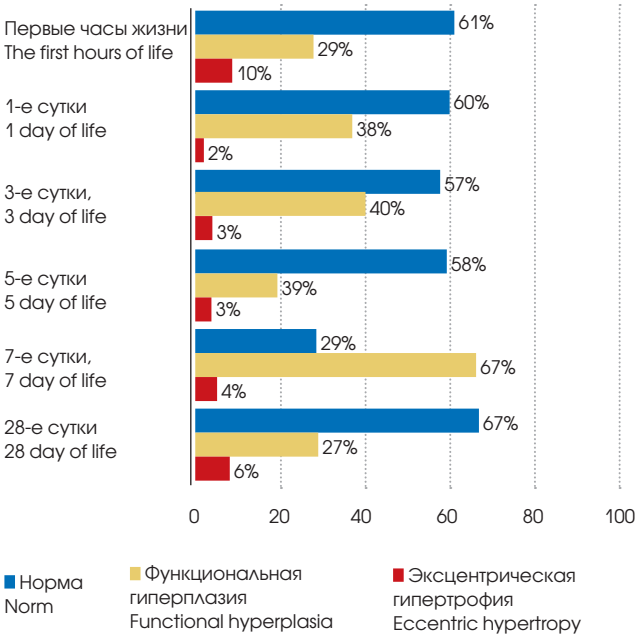
Нормальная полость ЛЖ в подавляющем числе случаев отмечена при гипокинетическом типе ЦГ. В этом плане уступают гипокинетический и гиповолемический варианты, в то время как при нормокинетическом типе ЦГ нормальная величина полости ЛЖ выявлена менее чем в половине наблюдений. Дальнейший анализ по сопоставлению вариантов полостей ЛЖ с типами ЦГ показал, что дилатация ЛЖ — неотъемлемый признак гиперкинетического типа. При этом она значительно меньше встречается при нормокинетическом варианте и практически отсутствует при гиповолемическом.

Малая полость ЛЖ определялась только при гиповолемическом типе без резких колебаний во все возрастные периоды.

Заключительным результатом поэтапного анализа параметров, характеризующих морфофункциональное состояние миокарда в неонатальном периоде, явился интегрированный показатель — конфигурация ЛЖ. Он был получен по соотношению массы ЛЖ и его конечного диастолического объема.

Рисунок 4. Конфигурация левого желудочка в неонатальном периоде

Figure 4. Configuration of the left ventricle in the neonatal period



Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в возрастной группе.
Note: percentages are based on the number of children in the age group.

Выявлены традиционные варианты конфигурации ЛЖ (нормальная, функциональная гипоплазия [ФГ], эксцентрическая гипертрофия [ЭГ]) и их соотношения в возрастном аспекте и с учетом типов ЦГ. Это создало определенное представление о возрастной динамике и формировании сложной структуры вариантов конфигурации от первых часов после рождения до 28 дней жизни (**рис. 4**).

Ведущее место сразу после рождения и в первые пять дней жизни занимает нормальная конфигурация ЛЖ (61,0%). Представляется нелогичным соотношение нормальной конфигурации и функциональной гипоплазии (29,0 и 67,0% соответственно) к концу раннего неонатального периода, что может быть обусловлено маленькой выборкой числа обследованных новорожденных в возрасте семи дней (24 человека). Тем более что, являясь ведущими, эти два варианта конфигурации дополняли друг друга при четком лидерстве нормальной конфигурации. Динамика каждого из них была достаточно монотонной. Но при снижении одного (нормальной конфигурации) отмечалась тенденция к повышению другого — ФГ (очень четкая с конца первых суток по седьмой день жизни). При этом к двадцать восьмому дню доля ФГ была однозначно сопоставима с таковой при рождении, в то время как число случаев с нормальной конфигурацией повышается до 67,0%. Очень низким и стабильным является тренд ЭГ, составляющий максимально 10,0%, а с конца первых суток колеблющийся от 2,0 до 6,0% к концу первого месяца жизни.

Нормальная конфигурация ЛЖ максимально отмечена на протяжении всего неонатального периода при нормокинетическом типе ЦГ. До пятых суток она наблюдается значительно реже при гипокинетическом варианте, но к седьмым суткам показатель повышается до такового при нормокинетическом типе.

При гиповолемическом варианте доля нормальной конфигурации неуклонно снижается (более чем в 2 раза) от рождения до конца первого месяца жизни, а при гиперкинетическом типе она отмечена даже чаще, чем при нормокинетическом. Представляет интерес, что в возрасте 28 дней нормальная конфигурация практически с одинаковой частотой регистрируется как в совокупной выборке, так и при отдельных вариантах ЦГ (за исключением гиповолемического). Закономерно, что ЭГ отмечается редко при всех типах ЦГ (за исключением гиперкинетического), но доля ее наиболее значима в первые часы жизни.

Выводы

Резюмируя результаты представленного исследования, можно отметить, что для адаптационного периода новорожденных из группы перинатального риска характерна вариабельность морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы, в числе которых наиболее выраженными являются альтернативность типов церебральной гемодинамики с превалированием гипокинетического и гиповолемического типов, преимущественно нормальная величина полости левого желудочка и его нормальная конфигурация, периодически уступающая место функциональной гипоплазии.

Адаптивные особенности центральной гемодинамики и морфофункционального состояния миокарда

могут объяснить наличие патогномоничных симптомов сердечной дисфункции, наиболее выраженных и с большей частотой отмеченных в раннем неонатальном периоде. В ряде случаев проявления пролонгируются на весь этот период, что не исключает их трансформации в хроническую кардиальную патологию на последующих этапах детства [7, 8, 9, 10, 11]. Указанное требует динамического наблюдения за функциональным состоянием ССС у данного контингента детей, персонифицированного подхода для определения тактики и целесообразности назначения курсов метаболической терапии.

Литература/References

1. Щербакова Н.В., Воинова В.Ю., Школьникова М.А. Генетика и сердце: основания для внедрения генетического тестирования в клиническую практику. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 3 (99): 8–15. [Shcherbakova N.V., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A. Genetics and the heart: the rationale for introducing genetic testing into clinical practice. Journal «Pediatria» named after G.N. Speransk 2020; 3 (99): 8–15. (In Russ.)].
2. Грознова О.С., Миклашевич И.М., Войнова В.Ю. и др. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 4 (64): 11–18. [Groznova O.S., Miklashevich I.M., Voinova V.Yu. et al. Biomarkers of early cardiovascular aging. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2019; 4 (64): 11–18. (In Russ.)].
3. Nomura Y., John R.M., Janssen A.B. et al. Neurodevelopmental consequences in offspring of mothers with preeclampsia during pregnancy: underlying biological mechanism via imprinting genes. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295 (6): 1319–1329.
4. Gródecka-Szwajkiewicz D., Ulańczyk Z., Zagrodnik E. et al. Differential secretion of angiopoietic factors and expression of microRNA in umbilical cord blood from healthy appropriate-for-gestational-age preterm and term newborns — in search of biomarkers of angiogenesis-related processes in preterm birth. Int. J. Mol. Scien. 2020 14; 21 (4): 1305.
5. Буркова А.С. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: методические рекомендации. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. 40 с. [Burkova A.S. Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns: methodological recommendations. M.: VUNMTs MH RF, 2000. 40 p. (In Russ.)].
6. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада, 2011. 672 с. [Barashnev Yu.I. Perinatal neurology. M.: Triada, 2011. 672 p. (In Russ.)].
7. Рябцев Д.В., Мирошниченко В.П. Дилатационная кардиомиопатия, осложненная вторичной митральной недостаточностью. Вопросы диагностики, лечения и показания к хирургической коррекции. Медицинский оппонент 2018; 1 (1): 18–21. [Ryabtsev D.V., Miroshnichenko V.P. Dilated cardiomyopathy, complicated by secondary mitral insufficiency. Diagnosis, treatment and indications for surgical correction. Medical Opponent = Meditsinskiy opponent 2018; 1 (1): 18–21. (In Russ.)].
8. Максимяк Л.А., Котлукова Н.П., Черняк О.О. Роль системы матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 3 (61): 154–155. [Maksimyak L.A., Kotlukova N.P., Chernyak O.O. The role of the system of matrix metal-proteinases in myocardial remodeling in children of the first year of life with congenital heart defects. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2016; 3 (61): 154–155. (In Russ.)].
9. Carr H., Cnattingius S., Granath F. et al. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. J.Am. Coll. Cardiol. 2017; 69: 2634–2642.
10. Naumburg E., Söderström L., Huber D., Axelsson I. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in children and young adults. Pediatr. Pulmonol. 2017; 52: 636–641.
11. Kajantie E., Osmond C., Eriksson J.G. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm — the Helsinki birth cohort study. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2015; 29: 515–519.

Вклад авторов. С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, Д.И. Созаева, И.В. Панова, С.Х. Домбаян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. S.B. Berezhanskaya, A.A. Afonin, D.I. Sozaeva, I.V. Panova, S.Kh. Dombayan: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 23.03.2021.
Принята к публикации: 25.03.2021.
Article received: 23.03.2021.
Accepted for publication: 25.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0002-5810-3200.
Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0003-1078-8391.
Созаева Диана Измаиловна, д.м.н., научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0002-3941-5540.
Панова Ирина Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0001-5068-7136.
Домбаян Светлана Христофоровна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0002-1310-6889.
* Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Тел.: +7 (863) 250-42-00. E-mail: okt@rostgmu.ru.

AUTHORS INFORMATION
Berezhanskaya Sofya Borisovna, PhD, Professor, Chief Researcher of the Pediatric Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0002-5810-3200.
Afonin Alexander Alekseevich, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of the Pediatric Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0003-1078-8391.
Sozaeva Diana Izmailovna, PhD, Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0002-3941-5540.
Panova Irina Vitalievna, PhD, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0001-5068-7136.
Dombayan Svetlana Khristoforovna, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0002-1310-6889.
* Address: 344022, Rostov-on-Don, 29, Nakhichevanskiy line. Phone: +7 (863) 250-42-00. E-mail: okt@rostgmu.ru.

УДК 616.36–008.5

Трудности диагностики синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста

О.В. Кисельникова[1], к.м.н., **Л.И. Мозжухина**[1], д.м.н., профессор, **В.А. Тейф**[2], **Е.А. Панова**[2], **Е.А. Кисельникова**[1], **А.А. Снигирев**[1]

[1] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия
[2] ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», г. Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ. Гипербилирубинемия — повышенное содержание прямого и/или непрямого билирубина в сыворотке крови — является непременной составной частью синдрома желтухи. Необходимо помнить, что это состояние может быть одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся холестазом. Интерпретация синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста в современной практике врача первичного звена занимает особое место. Трудности и ошибки могут привести к серьезным последствиям для жизни ребенка. В статье представлены клинико-анамнестические особенности новорожденных и детей раннего возраста с синдромом гипербилирубинемии для оптимизации диагностики и тактики ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ, ХОЛЕСТАЗ, БИЛИАРНАЯ АТРЕЗИЯ, ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Тейф В.А. и соавторы. Трудности диагностики синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 36–41.

UDC 616.36–008.5

Difficulties in Diagnosing Hyperbilirubinemia in Newborns and Young Children

O.V. Kiselnikova[1], **L.I. Mozzhukhina**[1], **V.A. Teif**[2], **E.A. Panova**[2], **E.A. Kiselnikova**[1], **A.A. Snigirev**[1]

[1] Yaroslavl State Medical University (YSMU) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia
[2] Yaroslavl Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

SUMMARY. Hyperbilirubinemia (increased retention of direct and/or indirect serum bilirubin) is an indispensable part of the jaundice syndrome. At the same time, it must be remembered that hyperbilirubinemia syndrome can be one of the early manifestations of a wide range of diseases of the hepatobiliary system, accompanied by cholestasis. Interpretation of the hyperbilirubinemia syndrome in newborns and young children has a special place in the modern practice of a primary care physician. Difficulties and mistakes can lead to serious consequences for a child's life. The article presents the clinical and anamnestic features of newborns and young children with hyperbilirubinemia syndrome to optimize diagnosis and management tactics.

KEYWORDS: YOUNG CHILDREN, HYPERBILIRUBINEMIA, CHOLESTASIS, BILIARY ATRESIA, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE

FOR CITATION: Kiselnikova O.V., Mozzhukhina L.I., Teif V.A. et al. Difficulties in diagnosing hyperbilirubinemia in newborns and young children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 36–41.

Введение

Под синдромом гипербилирубинемии понимают лабораторный феномен, при котором происходит повышение содержания прямого и/или непрямого билирубина в сыворотке крови. Это приводит к желтушному окрашиванию кожи, слизистых и склер. Гипербилирубинемия является одним из распространенных состояний периода новорожденности и раннего возраста и достаточно часто встречается в практике педиатра. В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер, считается пограничным состоянием и не требует лечения. Но необходимо помнить, что данный синдром может явиться одним из ранних проявлений широ-

кого спектра заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся холестазом [1, 2].

Основной показатель холестаза — прямая гипербилирубинемия. Она характеризуется повышением уровня конъюгированного (прямого) билирубина более 15% от общего уровня [2]. К клинической манифестации холестаза относятся желтушное окрашивание кожи, зуд, обесцвечивание кала. Все это обусловлено накоплением в крови веществ, которые в нормальных условиях экскретируются в желчь конъюгированного (прямого) билирубина, желчных кислот, холестерина.

Холестатические болезни печени отличаются большим разнообразием и разделяются по механизму формирования на идиопатические, обструктивные (билиарная атрезия, кисты желчных протоков, в том числе болезнь Кароли, склерозирующий холангит, врожденный фиброз печени, желчнокаменная болезнь и сладж-синдром), инфекционные (вирусной [ЦМВ, ВИЧ], бактериальной этиологии [сепсис, сифилис]), токсические (лекарственное поражение печени, длительное парентеральное питание), связанные с врожденными нарушениями метаболизма (альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью, муковисцидозом, галактоземией, тирозинемией, прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом вследствие нарушения экскреции желчных кислот), с эндокринопатиями (гипотиреозом, панги-попитуитаризмом) [3, 4, 5]. Эффективность лечения большинства данных заболеваний напрямую зависит от сроков его начала. В этой связи особую значимость приобретает ранняя диагностика состояний, сопровождающихся гипербилирубинемией. От знаний и умения врача-педиатра провести правильный дифференциальный диагноз зависит снижение вероятности развития острой и печеночной недостаточности, своевременное определение тактики ведения больного [6, 7].

Цель исследования: изучить клинико-анамнестические особенности новорожденных и детей раннего возраста с синдромом гипербилирубинемии для оптимизации диагностики и тактики ведения.

Материалы и методы. Проведен анализ 141 истории болезни детей с синдромом гипербилирубинемии в возрасте от 0 до 58 дней (средний возраст — 13±7), находившихся в отделении патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» в период с июля по декабрь 2019 года. Анализировались данные анамнеза жизни исследуемых, в том числе особенности течения беременности у матерей пациентов, антропометрические сведения при рождении детей, клинические проявления дебюта заболеваний и сроки их возникновения. Оценивались результаты дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

Пациенты были разделены на две группы. В основную включили 38 детей с прямой гипербилирубинемией (ПГ). В группу сравнения вошло 103 ребенка с непрямой гипербилирубинемией (НГ). Критерием ПГ являлось превышение показателя уровня конъюгированного (прямого) билирубина более 15% от общего уровня.

Математический анализ цифрового материала осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). При обработке данных для протяженных переменных рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе перинатального анамнеза выявлено, что в группе детей с прямой гипербилирубинемией патологическое течение беременности регистрировалось достоверно чаще, чем в группе сравнения, и составило 86% случаев против 69; $p < 0,05$ (**рис. 1**).

При этом наиболее частыми отклонениями во время беременности у матерей в группе пациентов с ПГ были анемия (44%), ОРВИ (26%) и угроза прерывания (24%).

Изучение антропометрических данных при появлении на свет детей не выявило значимых отклонений. Показатели массы тела при рождении в группе пациентов с ПГ составили 3 100 (2 800–3 450) против 3 180 (2 930–3 620) г в группе сравнения, а индекс Кетле — 61,0 (57,3–63,0) против 61,9 (58,4–64,3) г/см соответственно ($p > 0,05$).

Основным клиническим синдромом у детей в этих группах явился кожный — в виде желтушного окрашивания кожи и склер. Выявлена достоверная разница сроков манифестации желтухи. В группе пациентов с НГ она отчетливо регистрировалась в первую неделю заболевания и составила 78 против 32% в группе пациентов с ПГ; $p < 0,05$. Ко второму месяцу жизни данное соотношение составило 18 против 28% соответственно (**рис. 2**). Кроме того, в основной группе в 11% случаев также были зарегистрированы эпизоды ахоличного стула. В группе пациентов с НГ изменения цвета кала не отмечалось.

Наиболее специфическим лабораторным маркером холестаза является повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Данный показатель достоверно чаще регистрировался в группе детей

Рисунок 1. Особенности перинатального анамнеза у детей с гипербилирубинемией

Figure 1. Features of the perinatal medical history in children with hyperbilirubinemia

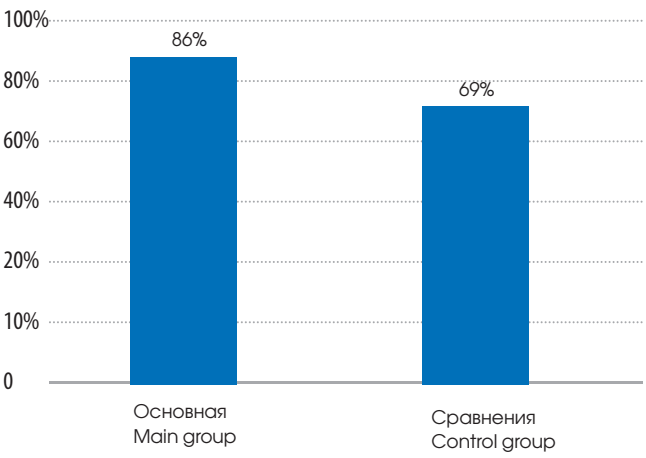
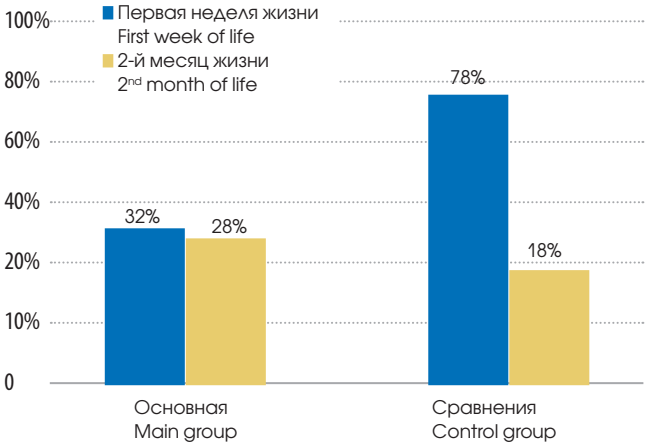


Рисунок 2. Синдром желтухи в структуре исследуемых групп

Figure 2. Jaundice the studied groups structure



с прямой гипербилирубинемией (85 против 73% соответственно). При этом медиана ГГТ составила 146 ЕД (128,0–191,5). В то время как в группе сравнения этот показатель соответствовал М — 89 ЕД (34–96). Достоверных различий по уровню щелочной фосфатазы, печеночных маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) получено не было.

Ультрасонография является основным скрининг-методом диагностики патологии печени и, соответственно, заболеваний, ассоциированных с холестазом.

Выявленные аномалии развития желчевыводящих путей при наличии определенных клинических проявлений позволяют на начальном этапе диагностического процесса предположить более грубые изменения билиарного тракта и обусловливают необходимость для углубленного обследования ребенка. При этом особое внимание приобретает техническая сторона проведения исследования младенцам. Как известно, визуализация желчного пузыря (и желчных протоков) должна проводиться строго натощак для исключения его сокращения. Данное требование достаточно сложно осуществить для обследования грудных детей. В итоге увеличивается риск исследования желчного пузыря в фазу сокращения. А это может привести к пропуску серьезной патологии со стороны гепатобилиарной системы.

При анализе результатов ультразвуковой диагностики желчевыводящих путей исследуемых групп детей обратили внимание на тот факт, что в половине случаев был зарегистрирован сокращенный желчный пузырь. Это, как указывалось выше, дает ложную картину и затрудняет диагностику. При повторных исследованиях натощак (с дальнейшей пищевой нагрузкой в виде кормления грудью или смесью) в группе пациентов с ПГ у четверых детей были зафиксированы различные варианты пороков желчного пузыря (**рис. 3**).

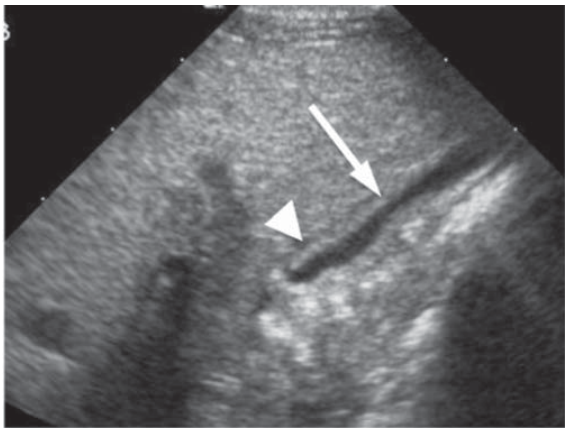
В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение. Двухмесячная девочка Э. поступила в отделение патологии новорожденных с жалобами на вялость, интенсивную желтуху, обесцвеченный кал.

Из анамнеза известно, что родители (мама — 21 год, папа — 27 лет) являются дальними родственниками: отец ребенка — двоюродный брат бабушки пациентки по материнской линии. От первой беременности четырехлетний мальчик с 8 месяцев страдает запорами. Ребенок состоит на учете у проктолога и гастроэнтеролога с диагнозом «хронические запоры, гипомоторный тип». Вторая беременность в 2018 году закончилась выкидышем на сроке 6 недель. Данная (третья) беременность протекала на фоне угрозы прерывания на 9-й, 12-й неделях, токсикоза первой половины, анемии, гестационного пиелонефрита на 25-й неделе. Вторые роды, на 38-й неделе, в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Масса при рождении — 3 350 кг, длина — 49 см. Окружность головы — 35 см, груди — 34 см. Оценка физического развития по шкале INTERGROWTH: нормальная длина и масса тела к гестационному возрасту. В первые сутки дважды отмечались эпизоды гипогликемии: 2,47; 2,6 ммоль/литр без коррекции. Желтуха появилась на вторые сутки жизни. При этом ребенок в фототерапии не нуждался. Пациентка была выписана на четвертые сутки жизни в удовлетворительном состоянии на грудном вскармливании. На десятые сутки переведена на смешанное вскармливание. На пятые сутки жизни, со слов мамы, стул стал более светлым, а на восьмые — приобрел ахоличный характер.

В возрасте одного месяца желтуха и стойкая ахолия по-прежнему сохранялись. Моча приобрела насыщенно-желтый цвет. При этом, по словам родителей, самочувствие девочки было не нарушено, аппетит сохранен, в массе за месяц она прибавила 850 г. Геморрагического синдрома не отмечалось. По месту жительства амбулаторно в возрасте 18 дней, а также одного месяца было выполнено копрологическое исследование. Обращали на себя внимание бесцветный цвет и большое количество нейтрального жира. Также в возрасте одного месяца было выполнено УЗИ: печень обычных размеров,

Рисунок 3. Эхографическое изображение желчного пузыря в виде тяжа при билиарной атрезии

Figure 3. Echographic image of the gallbladder in the form of a cord with biliary atresia



внутрипеченочные потоки не расширены, холедох тоже. Воротная вена — 4 мм. Желчный пузырь — 25 * 2,5 мм с перегибом в дне, содержимое однородное. Селезенка не увеличена. С предварительным диагнозом «желтуха, гепатит неуточненной этиологии» в возрасте одного месяца 28 дней девочка направлена в отделение патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница».

При поступлении состояние расценено как тяжелое. Самочувствие не нарушено. Масса — 5,076 кг; рост — 57 см. Аппетит сохранен, кормление усваивает. Интенсивная желтуха с зеленоватым оттенком. Печень: +2,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Моча насыщенно-желтая, окрашивает пеленки, стул ахоличный (**рис. 4, 5, 6**).

Результаты лабораторных исследований представлены в **табл 1.**

По итогам дополнительных обследований у ребенка имели место клинические и лабораторные признаки холестаза. Дифференциальный диагноз проводился между синдромом Алажилля, билиарной атрезией, наследственными болезнями обмена веществ, а также заболеваниями с нарушением секреции желчных кислот [6, 9]. По результатам УЗИ почек/ЭХО КС данных о пороках развития со стороны органов мочевой системы и сердца выявлено не было. Это с большой долей вероятности

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований девочки Э., два месяца

Table 1. Results of laboratory tests of the girl E., two months old

Возраст Age	**1 месяц 28 дней 1 month 28 days**	**Референтные значения Reference values**
Билирубин общий, ммоль/л Total bilirubin, mmol/l	150,5	17,1
Билирубин прямой, ммоль/л Direct bilirubin, mmol/l	38,5	
АЛТ, Ед/л ALT, U/l	97,1	До 39 Up to 39
АСТ, Ед/л AAT, U/l	156,6	До 51 Up to 51
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,7	2,69–5,43
ГГТ, Ед/л Gamma-GT, U/l	1 085	0–31
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l	1 021	До 300 Up to 300
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,91	3,3–5,6
АЧТВ APPT	49,7	29–39
Протромбиновое время Prothrombin time	16,1	
МНО INR	1,35	0,8–1,2
Протромбин по Квику Quick's value	57%	80–110%
Фибриноген г/л Fibrinogen g/l	3,27 3.27	1,8–3,5 1.8–3.5

Рисунок 4*. Внешний вид девочки Э., два месяца. Синдром желтухи

Figure 4*. The appearance of the girl E., two months old. Jaundice syndrome

* Здесь и далее — фото предоставлены с разрешения родителей.
* Hereinafter — photos are provided with the permission of the parents.

Рисунок 5*. Ахоличный стул ребенка Э., два месяца

Figure 5*. Acholic stool of child E., two months old

Рисунок 6*. Темный цвет мочи ребенка Э., два месяца

Figure 6*. Dark color of urine of child E., two months old

исключало синдром Алажилля. Была также выполнена тандемная масс-спектрометрия: данных о наследственных аминоацидопатиях, органических ацидуриях и дефектах митохондриального β-окисления нет. Результаты энзимодиагностики — отрицательные.

Немаловажным был тот факт, что итоги УЗИ, проведенного амбулаторно и в первые сутки госпитализации, не выявляли изменений со стороны билиарного тракта. Но при этом данные исследования проводились не натощак (девочка находилась на режиме вскармливания по требованию). С целью более детального изучения состояния желчных путей было решено сделать УЗИ строго натощак, с выдержанным интервалом голода (6 часов). Результаты исследования: толщина правой доли печени — 60 мм, левой доли — 30 мм. Желчные протоки не расширены, холедох тоже. Желчный пузырь: в виде тяжа 4 мм в диаметре, без содержимого в просвете. Селезенка: 70 * 18 мм, увеличена. Контуры ровные, четкие, структура однородная.

На основании анамнестических, клинических данных (синдром холестаза) результатов УЗИ (визуализация желчного пузыря в виде тяжа) девочке был выставлен предположительный диагноз «билиарная атрезия». В качестве патогенетической терапии пациентка получала урсодезоксихолевую кислоту в дозе 50 мг в сутки, витамины А, Е и Д. Ребенка направили в отделение хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где была проведена пункционная биопсия печени. Результаты: длина биоптата — 2 см. Архитектоника нарушена. В срезе фиксируются широкие соединительнотканные септы, окружающие ложные дольки. Центральная вена определяется в одном поле зрения. В соединительной ткани располагаются обильно пролиферирующие желчные протоки. Они деформированы, с узким просветом. В некоторых из них, расположенных по краю септ, определяются капли желчи. Протоки окружены воспалительными инфильтратами из нейтрофилов; единичные лимфоциты, эозинофилы. Инфильтраты проникают в дольку. Гепатоциты различных размеров. Встречаются немногочисленные гигантские многоядерные. Цитоплазма гепатоцитов мелкозернистая. Желчь определяется в синусоидах и гепатоцитах перипортальной зоны. При проведении ШИК-реакции — неравномерное накопление ШИК-позитивного вещества в гепатоцитах. При обработке амилазой — в купферовских клетках — определяются гранулы амилазы негативного вещества. Окраска на медь — отрицательная. Железо накапливается в отдельных купферовских клетках. Коллаген первого типа не обнаружен, третьего типа — определяется в стенках сосудов. Выражено фоновое свечение.

Заключение: холестатическое поражение печени. Индекс склероза по Десмет — 4 балла (цирроз). Острый холангиолит. Морфологическая картина не противоречит диагнозу «атрезия желчных протоков». Нельзя исключить склерозирующий холангит. Таким образом, ребенку Э. в возрасте двух с половиной месяцев был выставлен окончательный диагноз: «синдром холестаза с высоким содержанием ГГТ». Атрезия желчных протоков.

С паллиативной целью пациентке Э. в возрасте 88 дней провели операцию Касаи. Диагноз после оперативного вмешательства: «атрезия желчных протоков». Но с учетом позднего проведения операции возникли необратимые осложнения, связанные с прогрессирующим холангитом и портальной гипертензией. Таким образом, оперативное вмешательство у данного ребенка было неэффективным. Несмотря на некоторое клиническое улучшение в раннем постоперационном периоде (стабилизация самочувствия, осветление мочи, кратковременное окрашивание стула в коричневый цвет), в дальнейшем отмечалось прогрессирующее нарастание биохимических маркеров холестаза, цитолиза и геморрагического синдрома с исходом в билиарный цирроз. В четыре месяца девочка погибла от полиорганной недостаточности в исходе билиарного цирроза.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что, несмотря на типичный клинический симптомокомплекс (наличие типичного синдрома желтухи, нарастающей со второй недели жизни, постоянной ахолии стула в сочетании с биохимическими маркерами холестаза), диагноз был установлен достаточно поздно — в возрасте двух месяцев. Именно для билиарной атрезии важным моментом, определяющим прогноз заболевания и жизни ребенка, является ранняя диагностика для своевременной хирургической коррекции (выполнение операции Касаи: наложение портоэнтероанастомоза) как первого и важного этапа для трансплантации печени. Считается, что лучший результат оперативного лечения можно получить у пациента до месячного возраста. К этому времени более вероятно, что изменения в структуре печени будут менее выраженными, а создание пути оттока желчи (операция Касаи) позволит приостановить процесс развития цирроза печени. К сожалению, данная операция была выполнена ребенку в возрасте 88 дней, когда цирротический процесс принял необратимый характер.

Выводы

1. Синдром гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста требует четкого дифференциального подхода.

2. Прямая гипербилирубинемия может явиться симптомом тяжелой патологии печени с неблагоприятным исходом. В дебюте у этих новорожденных наиболее значимыми клиническими проявлениями стали затяжная желтуха в неонатальном периоде и ахолия стула.

3. Сравнительный анализ результатов исследования показал, что отсроченная желтуха в неонатальном периоде, которая сопровождается ахолией стула, особенно у детей, родившихся от матерей с патологически протекавшей беременностью, рассматривается как первый значимый шаг в алгоритме дифференциальной диагностики врожденных холестатических болезней [9,10,11].

4. Важнейшим маркером холестаза является ГГТ.

5. Необходимо обратить внимание на УЗИ гепатобилиарной системы: для четкой визуализации желчных путей исследование должно проводиться строго натощак. Это позволит вовремя установить причину гипербилирубинемии и определить дальнейшую лечебную тактику.

Заключение

Своевременное, в течение первого месяца жизни, выявление причины гипербилирубинемии имеет большое значение, так как влечет за собой назначение соответствующей терапии, способствующей стабилизации процесса, улучшению состояния и качества жизни пациента.

Литература/References

1. Горяйнова А.Н., Анцупова М.А., Захарова И.Н. Желтухи здорового новорожденного: причины, течение, прогноз. Медицинский совет 2017; 19: 120–125. [Goryaynova A.N., Antsupova M.A., Zakharova I.N. Jaundice in a healthy newborn: causes, course, prognosis. Medical Council 2017; 19: 120–125. (In Russ.)].
2. Дегтярева А.В. Атрезия внепеченочных желчных протоков. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2005; 6 (15): 8–16. [Degtyareva A.V. Atresia of the extrahepatic bile ducts. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2005; 6 (15): 8–16. (In Russ.)].
3. Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Володин Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей (рекомендации РАСПМ, проект). Вопросы практической педиатрии 2007; 1 (2): 55–63. [Degtyareva A.V., Mukhina Yu.G., Volodin N.N. Differential diagnosis and treatment of cholestasis syndrome in newborns (recommendations of the RASPM, draft). Practical Pediatrics Issues 2007; 1 (2): 55–63. (In Russ.)].
4. Волынец Г.В., Хавкин А.И. Дисфункции билиарного тракта у детей. Медицинский оппонент 2018; 1 (3): 59–64. [Volynets G.V., Khavkin A.I. Dysfunctions of billiary tract in children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2018; 1 (3): 59–64. (In Russ.)].
5. Кузьмин В.Н. Особенности внутрипеченочного холестаза у беременных. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 36–41. [Kuzmin V.N. Features of intrahepatic cholestasis in pregnant women. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2020; 3 (11): 36–41. (In Russ.)].
6. Захарова И.Н. Гепатомегалии у детей: пособие для врачей-педиатров. В кн.: Захарова И.Н., Пыков М.И., Горяйнова А.Н., Калоева З.В., ред. М.: Форте Принт, 2012. 136 с. [Zakharova I.N. Hepatomegaly in children: a guide for pediatricians. In the book: Zakharova I.N., Pykov M.I., Goryainova A.N., Kaloev Z.V. , ed. M.: Forte Print, 2012. 136 p. (In Russ.)].
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Пыков М.И. и др. Синдром холестаза у детей. Руководство для врачей-педиатров. М.: АдамантЪ, 2006. [Korovina N.A., Zakharova I.N., Pykov M.I. et al. Cholestasis syndrome in children. A guide for pediatricians. M.: Adamant, 2006. (In Russ.)].
8. Кисельникова О.В., Разборова Л.А., Иванова Т.Ю. Синдром Алажилля у детей. Учебное пособие для врачей. Межрегиональный сборник лекций (издание второе). В кн.: Мозжухина Л.И., ред. Ярославль: Аверс Плюс, 2016: 102–111. [Kiselnikova O.V., Razborova L.A., Ivanova T.Yu. Alagille's syndrome in children. Textbook for doctors. Interregional collection of lectures (2nd edition). In the book: Mozzhukhin L.I., ed. Yaroslavl: Avers Plus, 2016: 102–111. (In Russ.)].
9. Ling S.C. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up. Can. J. Gastroenterol. 2007; 21 (11): 743–751.
10. Moyer V., Freese D.K., Whitington P.F. et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004; 39 (2): 115–128.
11. Wang W. Studies of virus and immune system responses in biliary atresia. Int.J. Pediatr. 2006; 33: 270–271.

Вклад авторов. О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, В.А. Тейф, Е.А. Панова, Е.А. Кисельникова, А.А. Снигирев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. O.V. Kiselnikova, L.I. Mozzhukhina, V.A. Teif, E.A. Panova, E.A. Kiselnikova, A.A. Snigirev: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 18.03.2021.
Принята к публикации: 23.03.2021.
Article received: 18.03.2021.
Accepted for publication: 23.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Кисельникова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Мозжухина Лидия Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Тейф Вера Абрамовна, врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница». Адрес: 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27. Тел.: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.
Панова Елена Анатольевна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница». Адрес: 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27. Тел.: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.
Кисельникова Екатерина Антоновна, студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Снигирев Алексей Аркадьевич, студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
* Адрес: 150003, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Тел.: +7 (4852) 59-34-92. E-mail: ysmupriem@mail.ru.

AUTHORS INFORMATION
Kiselnikova Olga Viktorovna, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation*.
Mozzhukhina Lidiya Ivanovna, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute for Graduate Studies, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation*.
Teif Vera Abramovna, neonatologist, Head of the Neonatal Pathology Department at the Regional Children's Clinical Hospital. Address: 150042, Yaroslavl, 27 Tutaevskoe highway. Phone: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.
Panova Elena Anatolyevna, neonatologist of the Department of Pathology of Newborns of GBUZ YAO «Regional Children's Clinical Hospital». Address: 150042, Yaroslavl, 27 Tutaevskoe highway. Phone: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.
Kiselnikova Ekaterina Antonovna, 5th year student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Snigirev Alexey Arkadievich, 5th year student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
* Address: 150003, Yaroslavl, 5 Revolyutsionnaya St. Phone: +7 (4852) 59-34-92. E-mail: ysmupriem@mail.ru.

УДК 616.62

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — уникальная педиатрическая проблема

В.И. Кириллов, д.м.н., профессор, **Н.А. Богданова,** к.м.н., доцент,
Н.Б. Серебровская, к.м.н., доцент

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

РЕЗЮМЕ. В статье, посвященной уникальной детской патологии — пузырно-мочеточниковому рефлюксу, рассматриваются эпидемиологические, клинические особенности и методы диагностики указанного состояния, а также его последствия в виде различных вариантов рефлюксной нефропатии. Подчеркиваются важность диагностики ранних признаков нефросклероза и актуальность поиска методов ренопротективной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕФЛЮКСНАЯ НЕФРОПАТИЯ, БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, РЕНОПРОТЕКЦИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кириллов В.И., Богданова Н.А., Серебровская Н.Б. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — уникальная педиатрическая проблема. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 42–47.

UDC 616.62

Vesicoureteral Reflux Is a Unique Pediatric Problem

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova, N.B. Serebrovskaya

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

RESUME. The article, devoted to a unique pediatric pathology — vesicoureteral reflux, examines the epidemiological, clinical features and methods of diagnosis of this condition, as well as its consequences in the form of various variants of reflux nephropathy. The importance of the diagnosis of early signs of nephrosclerosis and the relevance of the search for methods of renoprotective therapy are emphasized.

KEYWORDS: REFLUX NEPHROPATHY, BIOMARKERS OF RENAL DAMAGE, RENOPROTECTION

FOR CITATION: Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Serebrovskaya N.B. Vesicoureteral reflux is a unique pediatric problem. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 42–47.

Введение

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) присущ детскому возрасту, и истоки его встречаемости у взрослых, как правило, лежат именно в этом периоде жизни. Приводимые показатели частоты ПМР у детей (0,4–2,0%) носят крайне условный характер ввиду асимптоматического течения и использования инвазивных процедур для его диагностики. У грудничков частота ПМР может достигать 50% и более. По мере взросления в большинстве случаев ПМР спонтанно купируется, как правило, не нанося заметного повреждающего действия на почки. Подобная закономерность объясняется изначально коротким интрамуральным отделом мочеточника, не обеспечивающим надежное замыкание соустья, а также незрелым механизмом опорожнения мочевого пузыря. Достаточно быстро (ориентировочно к 5 годам) мочеточник как бы «врастает» в детрузор. Меняется угол впадения в мочевой пузырь. Таким образом устанавливается взрослая модель мочеиспускания, что в конечном итоге приводит к исчезновению ПМР.

ПМР в раннем детстве имеет, как правило, фетальное происхождение. Антенатально установленный ПМР подтверждается после рождения примерно в 50% случаев. Внутриутробный уростаз вследствие ПМР вмешивается в механизмы нефрогенеза с формированием гиподисплазии или дисплазии почек и/или способствует развитию нефросклероза [1].

> ПМР в раннем детстве имеет, как правило, фетальное происхождение. Антенатально установленный ПМР подтверждается после рождения примерно в 50% случаев

Это объясняет высокую частоту тяжелых вариантов ПМР в раннем детстве. Пропорции степеней ПМР меняются у старших пациентов в сторону преобладания ПМР 1–2. Это, по-видимому, обусловлено их меньшей манифестацией, объясняющей более позднюю диагностику.

Все же причины возрастных классификационных особенностей не вполне ясны. В частности, почему «пропадают» тяжелые рефлюксы, а не нарастают

> Наиболее неблагоприятным последствием ПМР является развитие нефросклероза, то есть так называемой рефлюксной нефропатии (РН), с возможным исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН)

по частоте с течением времени, принимая во внимание явную тенденцию к прогрессированию патологии в целом ряде случаев. Бóльшую частоту тяжелых ПМР у мальчиков привлекательно объяснить их склонностью к развитию дисплазий почек и нефросклероза на фоне нарушений оттока мочи. В общей популяции ПМР встречается чаще у девочек (в виде сравнительно более легких вариантов).

Известны три фактора, способствующие ПМР (помимо физиологических особенностей терминального отдела мочеточника у маленьких детей): дисплластические изменения пузырно-мочеточникового соустья, дисфункции мочеиспускания и воспалительные процессы мочевого пузыря. Первый из них обычно сопровождает аномалии развития органов мочевой системы (ОМС) и чаще сочетается с тяжелыми вариантами ПМР. Нарушения уродинамики из-за детрузорно-сфинктерной дисфункции чаще встречаются у девочек (что объясняет бóльшую частоту ПМР), за исключением обструктивной уропатии у мальчиков вследствие инфравезикальной обструкции (клапанов задней уретры). Существует определенная вероятность роли цистита (особенно в случае его локализации в треугольнике Льето) в развитии ПМР. С учетом указанных фактов представляется целесообразным внесение в протокол ведения детей с ПМР исследования уродинамики и цистоскопии.

Способы диагностики

Основным методом диагностики ПМР остается микционная цистоуретрография (МЦУГ). Она проводится после нормализации анализов мочи. Попытки заменить данное исследование радиоизотопной цистографией (прямой или непрямой), обладающей преимуществом в виде снижения лучевой нагрузки, пока не привели к однозначным результатам ввиду невозможности определить степень ПМР и вероятности ложноположительных результатов.

УЗИ почек в В-режиме даже в модификации с наполненным и опорожненным мочевым пузырем позволяет лишь заподозрить ПМР (по пиелоэктазии). По нашим данным, только в половине случаев подтверждается цистографией. Определенной альтернативой рутинного обследования является сонография почек с введением в мочевой пузырь эхоплотных препаратов, а также газовая цистография. Эти способы хотя и исключают рентгеновское облучение, но также относятся к инвазивным методам.

На основе клинических характеристик ПМР у детей могут быть предложены следующие показания к проведению МЦУГ **(табл. 1)**, первый из которых следует отнести к главным. Два последующих показания включают клинико-лабораторные

Таблица 1. Показания для проведения МЦУГ
Table 1. Indications for VCUG

1	Рецидивирующая ИМС, в том числе с симптоматическими температурными «свечами» Recurrent urinary infection, including those with symptomatic thermal plug
2	Стойкий мочевой синдром в грудном возрасте Persistent urinary syndrome in infancy
3	Расстройства мочеиспускания в грудном возрасте (эквиваленты тенезмов, прерывистая струя и др.) Urinary disorders in infancy (equivalents of tenesmus, intermittent stream, etc.)
4	Антенатальная или стойкая постнатальная пиелоэктазия (>10 мм) Antenatal or persistent postnatal pyelectasis (>10 mm)
5	Семейный анамнез Family medical history

> Золотым стандартом диагностики РН принято считать результаты статической нефросцинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой, меченной изотопом технеция (99mTc-DMSA)

признаки с акцентом на первый год жизни. Это мочевой синдром, к практически единственным причинам которого (принимая во внимание казуистические случаи гломерулопатий) следует отнести аномалии мочевых путей, в том числе ПМР. Указанные дизурические расстройства достаточно сложно обнаружить у грудных детей, и для их выявления рекомендуется ведение «мочевого дневника».

С помощью УЗИ почек с 22–24-й недели внутриутробного периода начинает визуализироваться лоханка, и тяжелые варианты ПМР с явной их дилатацией могут быть диагностированы антенатально. Пиелоэктазия у детей может носить транзиторный характер. Он связан с острой инфекцией мочевой системы (ИМС) или переполнением верхних отделов мочевых путей, представляющих собой относительно замкнутую систему. Случаи со стабильной пиелоэктазией требуют нефрологического обследования. К предполагающим ПМР моментам рекомендуется относить наличие патологии у ближайших родственников.

Наиболее неблагоприятным последствием ПМР является развитие нефросклероза, то есть так называемой рефлюксной нефропатии (РН), с возможным исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Подобные неблагоприятные последствия чаще всего наблюдаются при диагностике ПМР в первые годы жизни у детей с изначально нарушенной функцией почек и/или артериальной гипертензией [2]. Для объективной оценки вклада РН в развитие ХПН необходимы длительные проспективные наблюдения, учитывая очень медленное, но неуклонно прогрессирующее течение патологии, тогда как подавляющее большинство исследований по данной проблеме крайне ограничено по срокам катамнеза, не затрагивающим, как правило, взрослый возраст, не говоря уже о потере сведений о дальнейшей судьбе целого ряда пациентов. Вполне вероятно, что в разворачивающихся в последнее время дискуссиях о том, является ли ПМР легким или тяжелым состоянием, победит вторая точка зрения.

ПМР достаточно часто сочетается с ИМС, рецидивирующее течение которых относится к показаниям для проведения цистографии. Ретроградный заброс инфицированной мочи в верхние отделы мочевой системы является причиной развития восходящего пиелонефрита, основного патогенетического варианта данной нефропатии. Считается, что присоединение к ПМР тубулоинтерстициального воспаления усиливает вероятность и тяжесть РН [3]. Индуцированное инфекцией склерозирование почек зависит от наличия рефлюксирующих сосочков, локализирующихся обычно на полюсах органа, посредством которых уропатогены проникают в тубулярный аппарат и вызывают воспаление с вероятностью последующего нефросклероза.

Тем не менее соотношение вклада самого ПМР и сопутствующей ИМС в это патологическое состояние до сих пор обсуждается [4], в том числе в связи со случаями РН в «стерильных» условиях. Кроме того, H.H. Wang и соавторы [5] не выявили у детей корреляции между рубцовыми изменениями и рецидивирующими ИМС на фоне антимикробной профилактики.

Все же на сегодняшний день общепринятая тактика медицинского обслуживания детей с ПМР включает антимикробные мероприятия. Патогенетические механизмы развития нефросклероза во многом сходны (независимо от вида патологии) и обусловливаются продукцией ряда биологически активных субстанций: провоспалительных цито- и хемокинов, токсических энзимов, супероксидных радикалов и в последующем — профиброгенных медиаторов и факторов роста. В этих процессах на ранних этапах принимают участие нейтрофилы, а затем — мононуклеары (Т-лимфоциты, макрофаги), эффекторы иммунопатологических реакций.

Остаются до конца неизвестны причины, по которым в сходных клинических ситуациях в одних случаях происходят супрессия острых повреждений и бактериальный клиренс, а в других — продолжение тубулоинтерстициального воспаления и формирование фиброза. Имеющиеся на этот счет предположения, в том числе основанные на результатах иммунологических исследований, носят сугубо теоретический характер и находятся за рамками данной публикации.

Золотым стандартом диагностики РН принято считать результаты статической нефросцинтигра-

> Необходимо отметить, что показания к оперативному вмешательству нуждаются в определенном переосмыслении ввиду того, что, как это ни парадоксально, не так мало доказательств прогрессирования РН после антирефлюксной операции

фии с димеркаптосукциновой кислотой, меченной изотопом технеция (99mTc-DMSA), которую в определенной степени можно отнести к альтернативам рутинной микционной цистоуретрографии, принимая во внимание практическое отсутствие высоких степеней ПМР в случае нормальной радиоизотопной картины [6]. В числе недостатков метода следует выделить необходимость его повторного проведения через 6 месяцев для подтверждения стойкости выявленных изменений, а также ряд других погрешностей [7].

Экскреторная урография диагностирует далеко зашедший рубцовый процесс определенной локализации. Ультразвуковое исследование почек, в том числе в режиме доплерографии, во многом повторяет указанные недостатки и, кроме того, отличается достаточной субъективностью.

Одной из самых актуальных проблем РН является диагностика ранних признаков нефротического синдрома, от наличия которых зависит тактика медицинского поведения. К кандидатам на эту роль с различной степенью доказательности можно отнести лабораторные показатели, основанные на определении субстанций, участвующих в патогенезе почечных изменений, а также образующихся в результате ренальных повреждений: интерлейкины — 6, 8, 10, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, трансформирующий фактор роста (ТФР-β1), молекулу почечного повреждения (KIM-α), липокалин (NGAL), ангиотензин II (AT II), микропротеины (проксимальные канальцевые повреждения), альбумин и псевдохолинэстеразу (гломерулярные повреждения), α1-глюкозидазу (проксимальные канальцевые и петлевые повреждения), оксипролин, прокальцитонин [8].

Не вдаваясь в подробности, необходимо отметить диагностические особенности некоторых из перечисленных биомаркеров. В частности, содержание так называемых молекул острого почечного повреждения KIM1 и NGAL достоверно повышается, как правило, при тяжелых нефропатиях, а ATII и ТФР-1 нарастают даже при легких вариантах [9]. Считавшийся долгое время классическим маркером системной воспалительной реакции прокальцитонин оказался чувствительным предиктором ренального рубцевания [10]. В собственных исследованиях мы показали диагностическую значимость при легких формах ПМР совокупного нарастания низкомолекулярных протеинов, намного превосходящего результаты определения отдельных белков данного класса [11]. Поиск простых и неинвазивных методов диагностики ранних признаков нефросклероза должен быть продолжен в целях своевременного проведения ренопротективных мероприятий.

Обнаружение генетической составляющей РН идет на протяжении многих лет. Прежде всего это касается семейных случаев ПМР, при которых, кроме повышенной вероятности самой патологии, у сибсов отмечается и значимое преобладание неблагоприятных исходов. Была также установлена связь предрасположенности к РН с особыми видами человеческого лейкоцитарного антигена (системой HLA). О возможной роли генетических факторов в развитии РН свидетельствует большая вероятность высоких степеней ПМР при CAKUT-синдроме (congenital anomaliev of kidney at urinary tract) [12], имеющем наследственную сцепленность. В последнее время изучалось значение полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в прогрессировании нефропатий. Несмотря на неоднозначность суждений о частоте различных генотипов АПФ при РН, все же нельзя исключить связь предрасположенности к развитию почечных рубцов у детей с вариантом D/D [13].

> Диагностика ПМР не сложна, но здесь главным препятствием является бессимптомный характер течения, обуславливающий необходимость определенных показаний для рентгенологического исследования

Методы лечения

Кардинальной проблемой медицинского обслуживания пациентов с ПМР является решение вопроса о выборе метода лечения: консервативного или оперативного, показания к которым представлены в **табл. 2**. Учитывая пограничный характер патологии, тактика ведения детей вырабатывается коллегиально нефрологами совместно с урологами. По количеству показаний создается впечатление о бóльших шансах оперативного вмешательства. К ним относятся ПМР 3–4, аномалии развития ОМС и локализации устьев мочеточников, часто сопровождающиеся признаки нефросклероза, а также повторные рецидивы ИМС и мужской пол пациентов. На самом деле таких детей не так много, поэтому большинство рефлюксов обслуживается консервативно.

Обычно последнему подвергаются пациенты с ПМР 1–2, особенно младшего возраста, с учетом высокой вероятности спонтанного купирования. При наличии дисфункций мочеиспускания или цистита проводится соответствующая терапия в надежде на исчезновение ПМР. Тем не менее встречаются и неоднозначные клинические ситуации. В частности, ПМР 1–2 у детей старшего возраста или в сочетании с рецидивами ИМС. Решающим здесь, а также в других случаях является наличие РН даже с единичными очагами нефросклероза, чреватыми генерализацией и поэтому предполагающими хирургическое лечение.

Необходимо отметить, что показания к оперативному вмешательству нуждаются в определенном переосмыслении ввиду того, что, как это ни парадоксально, не так мало доказательств прогрессирования РН после антирефлюксной операции [14]. Возможно,

Таблица 2. Показания к вариантам лечения ПМР

Table 2. Indications for vesicoureteral reflux treatment options

Консервативное лечение **Conservative treatment**
ПМР 1–2 Vesicoureteral reflux 1–2
Младший возраст Young children
Дисфункции мочеиспускания Voiding dysfunction
Цистит Cystitis
Оперативное лечение / реимплантация мочеточника **Surgical treatment / reimplantation of the ureter**
ПМР 3–4 Vesicoureteral reflux 3–4
Старший возраст Older children
Сопутствующие аномалии развития ОМС Abnormal development of urinary tract organs
Аномалия локализации устьев мочеточников Ureteral opening localization anomaly
Рецидивирующие ИМС, особенно в виде пиелонефритических атак Recurrent urinary infection, especially pyelonephritic attacks
Признаки РН Signs of reflux nephropathy
Мужской пол Male

распространение, в последнее время подвергается сомнению, прежде всего по причине развивающихся осложнений или неудач, требующих повторных, но уже радикальных вмешательств [15].

Консервативный подход, помимо повышенного приема жидкости и режима частых (не реже чем через 3 часа) мочеиспусканий, включает медикаментозное лечение предрасполагающих состояний (дисфункций мочеиспускания и сопутствующей ИМС) М-холинолитиками, ноотропами и рекомендованными протоколами антибактериальными средствами. Принимая во внимание вероятность прогрессирования нефросклероза при рецидивирующих ИМС (новая пиелонефритическая атака = новый почечный рубец), используется метод длительной профилактики обострений с помощью малых доз уросептиков (особенно в зарубежной нефрологической практике) [16]. Эффективность подобных мероприятий продолжает изучаться.

Рассматриваются новые возможности снижения риска почечного рубцевания благодаря использованию противовоспалительной терапии. В частности, в плацебо-контролируемых исследованиях показан превентивный эффект трехдневной терапии метилпреднизолоном в сочетании с антибиотиками в ряде случаев такое связано с сохранением уростаза вследствие интермиттирующего ПМР. Целесообразность эндоскопической коррекции ПМР, получившей достаточно большое и не всегда оправданное у детей с острым пиелонефритом, повторно обследованных через 6 месяцев [17]. Данные пилотные наблюдения базируются на многих предварительных экспериментальных работах с использованием не только кортикостероидов, но и других антифлогогенных медикаментов: циклофосфамида и нестероидных противовоспалительных средств [18].

В плане лечебных мероприятий, направленных на снижение вероятности и темпов нефросклероза, заслуживает внимания применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в целях нивелирования внутриклубочковой гипертензии. Как было показано, в том числе Н.М. Зайковой и соавторами [19], длительное назначение (до трех лет) подобных средств у детей с РН без артериальной гипертензии, особенно с типами А и В, задерживает образование новых почечных рубцов. При изыскании других нефропротективных мероприятий открываются перспективы применения антиоксидантов при хронических заболеваниях почек, характеризующихся мембранолитическими процессами под влиянием супероксидных радикалов. Продемонстрировано предотвращение образования почечных рубцов у животных с пиелонефритом под влиянием витаминов А и Е.

Нельзя не упомянуть о проблеме иммунокорригирующей терапии, разрабатываемой отечественными авторами в целях стимуляции защитных от инфекции механизмов еще с тех времен, когда устойчивость макроорганизмов к препаратам не представляла серьезной опасности. С появлением нарастающей антибактериальной резистентности указанный подход представляется в большой степени актуальным и рассматривался нами ранее [20].

Выводы

Истоки большинства случаев ПМР лежат в раннем детстве, и если он спонтанно не купировался, то способен приводит к формированию нефросклероза, то есть рефлюксной нефропатии, с исходом в хроническую почечную недостаточность, как правило, в подростковом или зрелом возрасте. Диагностика ПМР не сложна, но здесь главным препятствием является бессимптомный характер течения, обуславливающий необходимость определенных показаний для рентгенологического исследования. Большие трудности возникают в отношении идентификации рефлюксной нефропатии, особенно на ее ранних стадиях, когда отсутствуют явные визуальные признаки нефросклероза. На помощь приходят так называемые маркеры почечного повреждения. Их диагностическая ценность продолжает изучаться.

Тактика медицинского обслуживания детей с ПМР разрабатывается коллегиально урологами и нефрологами. Антирефлюксные хирургические вмешательства проводятся при тяжелых вариантах ПМР обычно с признаками рефлюксной нефропатии. Консервативное лечение сводится к минимизации причин ПМР и исхода в РН. К перспективным направлениям в терапии ПМР относятся ренопротективные мероприятия, эффективность которых требует дальнейшей оценки.

Литература/References

1. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52: 42–49. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Urodynamic disorders as a pathogenetic factor of kidney diseases in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2007; 52: 42–49. (In Russ.)].
2. Swerkersson S., Stokland E., Sixt R. et al. Gender differences in small children with urinary tract infection. Pediatr. Nephrol. 2018; 33: 1978–1982.
3. Orarska-Napierata M., Wasilewska A., Kuhar E. Urinary tract infection in children: diagnosis treatment, imaging. Comprarison of current guidelines. J. Pediatr. Urol. 2017; 13 (6): 567–573.
4. Morello W., La Scola, Alberici L. et al. Acute pyelonephritis in children. Pediatr. Nefrol. 2016; 31 (8): 1253–1265.
5. Wang H.H., Kurtz M., Logvinenko T. et al. Why does prevention of recurrent urinary tract infection not result in less renal scarring? A deeper dive into the RIVUR treal. J. Urol. 2019; 202 (2): 400–405.
6. Shaikh N., Spingarn R.B., Hum S.W. Dimercapto succinic acid scan or ultra sound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infection. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 5 (7). [Electronic source.] URL: 10/1002/14651858. CD010657.
7. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы. Проблемы остаются. Медицинский оппонент 2020; 4: 61–66. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Infection of the urinary system. Problems remain. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2020; 4: 61–66. (In Russ.)].
8. Morozova O., Morozov O., Pervouchine D. et al. Urinary biomarkers of latent inflamation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux. Int. Urol. Nephrol. 2020; 52: 603–610.
9. Зайкова Н.М. Клиническая значимость мочевой экскреции ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β1 в определении степени рефлюксной нефропатии у детей. Медицинский журнал (Белоруссия, Минск) 2012; 1 (39): 38–41. [Zaikova N.M. Clinical significance of urinary excretion of angiotensin II and transforming growth factor β1 in determining the degree of reflux nephropathy in children. Medical Journal (Belarus, Minsk) 2012; 1 (39): 38–41. (In Russ.)].
10. Bressan S., Andreola B., Montini G. et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. Pediatr. Nephrol. 2009; 24 (6): 1199–1204.
11. Богданова Н.А., Кириллов В.И., Морозов С.Л. Ранние маркеры рефлюкс-нефропатии у детей. Практическая медицина 2017; 10 (111): 43–48. [Bogdanova N.A., Kirillov V.I., Morozov S.L. Early markers of reflux nephropathy in children. Practical Medicine 2017, 10 (111); 43–48. (In Russ.)].
12. Paralia T., Guco R., Lofaro D. et al. Congenital malformative uropaties (CAKUT) and risk factors for (ESRD) in pediatric age. Pediatr. Nephrol. 2018; 5 (33): 1867–1869.
13. Ai J.N., Liu Y., Zeng X. Tetal Assotiation between angiotensin converting enzyme gene in sersion/deletion polymorphism and renal scar risk in children with vesicoureteral reflux: a reappraise meta-analysis. Scien. Rep. 2016: 6: 31243. [Electronic source.] URL: 10,10381PEP31243PMID:27506878.
14. Kang M., Lee J.K., Im Y.J. Predictive factors of chronic kidney disease in patients with vesicoureteral reflux treated surgically and followed after puberty. J. Urol. 2016; 19 (4): 1100–1106.
15. Lee S.J., Jeong S.C., Cnang J.M. et al. Secondary surgary vesicoureteral reflux after failedendos copic in jection: comparision to primery surgery. Investig. Clin. Urol. 2016; 57 (1): 58–62.
16. Lee T., Park J.M. Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics. Investig. Clin. Urol. 2017; 58 (1): 32–37.
17. Huang Y., Chen M., Chic M. et al. Adjucxive oral methylprednosolont in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scarring. Pediatrics 2001; 128: e 496.
18. Аполихина И.А., Малышкина Д.А. Хронические рецидивирующие циститы: современные подходы к лечению. Медицинский оппонент 2020; 2 (10): 30–34. [Apolikhina I.A., Malyshkina D.A. Chronic recurrent cystitis: modern approaches to treatment. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2020; 2 (7): 30–34. (In Russ.)].
19. Зайкова Н.М., Длин В.В., Синицына Н.А. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике прогрессирования рефлюксной нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрия 2016; 5 (95): 26–33. [Zaikova N.M., Dlin V.V., Sinitsyna N.A. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of the progression of reflux nfropathy in children with vesicoureteral reflux. Pediatrics 2016; 5 (95): 26–33. (In Russ.)].
20. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Иммунологические нарушения при инфекции мочевой системы и методы их коррекции. В кн.: Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л., ред. Инфекция мочевой системы у детей. М.: М-Арт, 2017: 117–130. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Immunological disorders in urinary tract infections and methods of their correction. Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L. Urinary tract infection in children. Moscow: M-Art, 2017: 117–130. (In Russ.)].

Вклад авторов. В.И. Кириллов, Н.А. Богданова, Н.Б. Серебровская: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova, N.B. Serebrovskaya: development of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 05.03.2021.
Принята к публикации: 09.03.2021.
Article received: 05.03.2021.
Accepted for publication: 09.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Кириллов Владимир Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*.
ORCID: 0000-0003-0287-6340.
Богданова Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*.
ORCID: 0000-0002-8833-9134.
Серебровская Надежда Борисовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*.
* Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

AUTHORS INFORMATION
Kirillov Vladimir Ivanovich, PhD, Professor of the Pediatric Department, Moscow State University Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0003-0287-6340.
Bogdanova Natalya Alekseevna, PhD, Associate Professor of the Pediatric Department, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0002-8833-9134.
Serebrovskaya Nadezhda Borisovna, PhD, Associate Professor of the Pediatric Department, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation*.
* Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya St., building 1.
Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

УДК 577.16

Потребление витаминов: вклад отдельных пищевых продуктов и последствия различных диет

В.М. Коденцова[1], д.б.н., профессор, **Д.В. Рисник**[2], к.б.н., **О.Б. Ладодо**[3], к.м.н.

[1] ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия
[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Основными источниками восьми витаминов группы В (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12}) являются мясо, молоко, яйца, хлеб, крупы. D_3 и B_{12} не содержатся в продуктах растительного происхождения. Основные источники витамина D в питании населения России — морская рыба жирных сортов, яйца, печень, сливочное масло, молоко. D_2, содержащийся в грибах, обладает меньшей эффективностью для поддержания обеспеченности витамином D по сравнению с D_3 и гидроксилированной формой 25(OH)D. Последние есть в пище животного происхождения. Для поддержания статуса витамина А β-каротин, имеющийся в овощах и фруктах, не является равноценной заменой готовому витамину А из продуктов животного происхождения. Веганы потребляют больше витаминов С и Е. Любители мясных изделий получают в большей степени B_2, B_{12}, D. Исключение из рациона пищи животного происхождения у веганов и вегетарианцев приводит к нарушению статуса витаминов B_{12}, А, D, что требует коррекции с включением витаминных комплексов или обогащенных пищевых продуктов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИТАМИНЫ, МАКРОЭЛЕМЕНТЫ, МИКРОЭЛЕМЕНТЫ, ВЕГАНЫ, ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ, ОБОГАЩЕННЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладодо О.Б. Потребление витаминов: вклад отдельных пищевых продуктов и последствия различных диет. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 48–56.

UDC 577.16

Vitamin Consumption: Contributions of Separate Products and Effects of Different Diets

V.M. Kodentsova[1], D.V. Risnik[2], O.B. Ladodo[3]

[1] Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia
[2] Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia
[3] FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The main sources of 8 B vitamins (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12}) are meat products, milk and dairy products, eggs, baked goods and cereals. Vitamins D_3 and B_{12} are not found in plant foods. The main sources of vitamin D in the diet of the population of Russia are fatty sea fish, eggs, liver, butter, milk. Vitamin D_2, found in mushrooms, is less effective in maintaining vitamin D supply than vitamin D_3 and the hydroxylated form of 25(OH)D from animal products. To maintain vitamin A status, β-carotene in fruits and vegetables is not an equivalent vitamin replacement for vitamin A from animal products. Vegans consume more vitamins C and E, and omnivores consume more vitamins B_2, B_{12}, D. The exclusion of animal products from the diet of vegans and vegetarians leads to a violation of the status of vitamins B_{12}, A, D, which requires correction by the inclusion of vitamin supplements or fortified products.

KEYWORDS: VITAMINS, MACRONUTRIENTS, MICROELEMENTS, VEGANS, VEGETARIANS VITAMIN-MINERAL SUPPLEMENTS, FORTIFIED FOODS

FOR CITATION: Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladodo O.B. Vitamin consumption: contributions of separate products and effects of different diets. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 48–56.

Введение

Множественный одновременный дефицит нескольких микронутриентов (витаминов, йода, железа, цинка и др.) является проблемой в России, особенно среди женщин, соблюдающих всевозможные диеты и ограничивающих энергетическую ценность рациона, потребление мяса и/или молока [1].

Витамины относятся к эссенциальным веществам, т. е. должны поступать в организм ежедневно в необходимых количествах. Хотя каждый из них выполняет строго присущую только ему функцию и не заменит другой, дефицит одного микронутриента может нарушать функции других. Все микронутриент-зависимые процессы в организме взаимосвязаны между собой. Они представляют сложную метаболическую сеть микронутриентов [2]. Для образования метаболически активной коферментной формы любого поступившего с пищей витамина необходима адекватная обеспеченность другими микронутриентами, участвующими в ферментативной реакции.

> Витамины относятся к эссенциальным веществам, т. е. должны поступать в организм ежедневно в необходимых количествах

Цель исследования: анализ вклада отдельных групп пищевых продуктов в потребление витаминов и некоторых минеральных веществ и обоснование необходимости обогащения ими элиминационных рационов.

Поиск анализируемой литературы (преимущественно за последние 5 лет) осуществлялся с использованием систем PubMed, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ, CyberLeninka по таким ключевым словам, как vitamin, deficiency, vegans, vegetarians, и по их эквивалентам на русском языке, за исключением исследований, имеющих принципиальное значение.

Витамин D

Витамин D, или кальциферол, представлен в пищевых продуктах несколькими соединениями холекальциферола (D_3), эргокальциферола (D_2) и 25-гидроксихолекальциферола — 25(OH)D. Его отличие от других витаминных групп состоит в том, что он не только поступает в организм с пищей, но и может образовываться в коже под воздействием ультрафиолетового облучения (УФ). Однако в условиях нашей страны это не играет решающей роли в обеспеченности данным витамином. После поступления в организм из него в ходе последовательного гидроксилирования образуются 25(OH)D, а затем гормональная форма.

Пищевые продукты, в которых есть витамин D_3, в порядке уменьшения его содержания выстраиваются в следующий ряд: печень трески, рыба, яйца, печень, сливочное масло [3]. Помимо D_3, значительный вклад в D-витаминную ценность мясных, молочных и яйцепродуктов вносит также гидроксилированная форма — 25(OH)D.

Как следует из **табл. 1**, основную лепту в потребление витамина D в странах Европы вносят

Таблица 1. Вклад отдельных групп пищевых продуктов в общее суточное потребление витамина D

Table 1. Contribution of selected food groups to total daily intake of vitamin D

Группа продуктов Product group	Вклад в общее суточное потребление витамина D [4, 5] Contribution to total daily vitamin D intake [4, 5]				
	Чехия Czech Republic	Нидерланды The Netherlands	Франция France	Испания Spain	Ирландия Ireland
Мясо и мясопродукты Meat	4–12	20	—	—	30
Жировые продукты, спреды, маргарины Fatty products, spreads, margarines	7–18	36	—	—	10
Рыба, моллюски Fish, shellfish	6–20	8	38	68	12
Яйца Eggs	21–28	—	10	—	—
Кондитерские изделия Confectionery	—	7	—	—	—
Молоко и молочные продукты Milk	7–23	—	—	—	—

Пищевые продукты, в которых есть витамин D_3, в порядке уменьшения его содержания выстраиваются в следующий ряд: печень трески, рыба, яйца, печень, сливочное масло

рыба и мясные изделия. Главными его источниками в питании населения России являются морская рыба жирных сортов, яйца, печень, сливочное масло, молоко. Примерно так же по значимости распределяются источники этого витамина и в Чехии [4].

В пище растительного происхождения (водорослях, листьях и плодах некоторых растений) витамин D содержится настолько в ничтожных количествах (от 0,03 до 0,67 мкг на 100 г сухого вещества), что не является сколь-нибудь его весомым источником. В съедобных грибах есть в большом количестве эргостерол, который под действием УФ-облучения превращается в D_2. На модели крыс с экспериментальным дефицитом витамина D было показано, что D_2 из облученных грибов хорошо усваивается. Повышается уровень 25(OH)D и кальция в крови [6]. В настоящее время в США, Ирландии, Нидерландах и Австралии свежие грибы подвергают УФ-облучению. Это приводит к увеличению содержания в них D_2 до 10 мкг/100 г сырого веса [7]. В результате порция грибов (100 г) обеспечивает 50–100% от рекомендуемой нормы потребления этого витамина [8]. Это имеет принципиальное значение для вегетарианцев. Для них вследствие отказа от приема пищи животного происхождения типична недостаточная обеспеченность организма витамином D [9, 10]. Потребление 2 000 МЕ D_2, содержащегося в грибах, столь же эффективно для повышения и поддержания уровня 25(OH)D в крови человека, как и прием 2 000 МЕ чистого D_2 [11].

Одновременно B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12} есть в мясе, печени и куриных яйцах. В зерновых продуктах содержатся все витамины этой группы (за исключением B_{12}), в молочных — B_1, B_2, B_6, B_{12}

Витамеры D обладают разной биологической активностью. Например, D_3 эффективнее, чем D_2 [12, 13]. Было установлено, что по эффективности улучшения статуса витамина D 10 мкг D_3 эквивалентны 23 мкг D_2 или 6,8 мкг 25(OH)D_3 [14, 15]. По другим данным, биодоступность гидроксилированной формы — 25(OH)D_3 — в 10 раз больше, чем негидроксилированных (D_2 и D_3) [16].

Витамины группы B

Витамины группы B функционально, метаболически связаны между собой. После поступления витамина в организм он должен превратиться в свою физиологически или метаболически активную форму. Это происходит при участии ферментов. Их активность зависит от обеспеченности другими витаминами из этой группы. То есть они представляют собой метаболическую сеть [17]. Поскольку существует тесная взаимосвязь между всеми витаминами группы B на всех последовательных этапах жизнедеятельности организма (начиная с обеспечения энергией), совершенно очевидно, что все они должны быть доступны в оптимальных количествах одновременно.

Основными источниками B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12} являются мясо, молоко, яйца, хлеб и крупы

Витамины группы B включают соединения разной химической структуры. Однако, помимо функциональной связи, объединение их в одну группу подтверждается и тем, что, как правило, они содержатся в одних и тех же пищевых продуктах [17]. Одновременно B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12} есть в мясе, печени и куриных яйцах. В зерновых продуктах содержатся все витамины этой группы (за исключением B_{12}), в молочных — B_1, B_2, B_6, B_{12} [17].

Основными источниками B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12} являются мясо, молоко, яйца, хлеб и крупы **(табл. 2)**. B_{12} не содержится в продуктах растительного происхождения.

Российские дети получают витамин B_1 за счет хлеба (22% от всего потребленного за сутки), круп (16%), мяса (13%), молока (8%) и картофеля (8%) [20]. Молоко является основным источником B_2, обеспечивая 39% от суммарного суточного поступления. Потребление за счет мяса достигает 17%. Сыр и яйца обеспечивают 12% от всего поступившего с рационом рибофлавина [20]. Хлебобулочные изделия являются значимыми источниками B_1, B_2, B_6, PP, фолата у российских детей [21]. Вслед-

Таблица 2. Вклад в общее суточное потребление витаминов группы В отдельных пищевых продуктов (18, 19)

Table 2. Contribution to the total daily intake of B vitamins from certain food groups (18, 19)

Группа продуктов Product group	Вклад в общее суточное потребление витамина взрослыми Contribution to total daily vitamin intake in adults					
	B_1	B_2	B_6	PP	B_9	B_{12}
Мясные Meat	15–36%	16–27%	17–29%	—	—	29–35%
Молочные Milk	5–9%	23–45%	10–14%	—	—	13–37%
Зерновые Cereals США USA	30–46%	23–29%	23–27%	—	—	—
Европа Europe	28–39%	9–20%	16–17%	27–36%	23–28%	0

ствие увеличения доли продуктов из муки высших сортов с пониженным содержанием витаминов в настоящее время поступление витаминов группы В за счет хлеба уменьшилось на 20–30%. В США зерновые изделия (цельнозерновой/ржаной хлеб, попкорн и вареные крупы) внесли важный вклад в потребление тиамина (30,2–45,9%), рибофлавина (23,1–29,2%), ниацина (27,1–35,8%), B_6 (22,9–27,5%) и фолатов (23,3–27,7%) [18]. В странах Европы (Греции, Италии, Швеции) витамин B_1 у взрослого населения поступает из зерновых, мясных и молочных продуктов [19], источником B_2 служат молоко, мясо и зерно. Потребление B_6 обеспечивают мясные, зерновые и молочные продукты. Таким образом, витамины B_1, B_2 и B_6 поступают из трех вышеперечисленных групп изделий. Поступление B_{12} обеспечивается за счет потребления мяса и молока, так как в продуктах растительного происхождения он не содержится. Мнение, что овощи и фрукты являются источниками витаминов группы В, является заблуждением. В зелени (петрушке, шпинате, салате, луке) в весомых количествах (18–100 мкг/100 г) содержатся фолаты. Одна порция (150 г) ягод или яблоко — хороший источник витамина С. Однако потребность организма человека в B_1, B_2 и Е они покрывают не более чем на 6% [22, 23]. Таким образом, представление о том, что овощи и фрукты являются источниками витаминов группы В, неверно. Из приведенных данных ясно, что исключение из рациона продуктов животного происхождения (вегетарианский и веганский тип питания) повышает риск развития множественной одновременной недостаточности B_1, B_2, B_6 и B_{12} [17].

Витамин А и β-каротин

При смешанном рационе питания (обобщенные данные 11 исследований, проведенных в восьми промышленно развитых странах с участием более 120 тыс. человек) предобразованный (т. е. готовый) витамин А составляет почти 65% от его общего потребления, а каротиноиды — 35% [24]. При расчете поступления витамина А принято выражать его количество в ретиноловых эквивалентах (РЭ). При этом принимается во внимание, что при смешанном рационе 1 мкг β-каротина соответствует 0,167 мкг витамина А.

Основными источниками предобразованного А (в виде ретиниловых эфиров) являются печень, рыба, яйца, обогащенные пищевые продукты (молоко, маргарин). β-каротин относится к семейству каротиноидов, в больших количествах содержится в окрашенных овощах (морковь и др.) и фруктах. Абсорбция из пищи предварительно сформированного витамина А довольно постоянна и составляет

Из приведенных данных ясно, что исключение из рациона продуктов животного происхождения (вегетарианский и веганский тип питания) повышает риск развития множественной одновременной недостаточности B_1, B_2, B_6 и B_{12}

Истинным витамином является только α-токоферол. Причем потребность организма в витамине Е ограничивается именно им

от 77 до 99% у здоровых взрослых и детей [25, 26]. Абсорбция каротиноидов сильно варьирует.

β-каротин является важным источником витамина А, особенно для лиц, не потребляющих пищу животного происхождения [27, 28]. К ним относятся вегетарианцы или люди, соблюдающие длительные религиозные посты. Эффективность конверсии поступающего с пищей β-каротина в ретинол варьирует в широком диапазоне — от 3,6 до 28 [29]. Концентрация β-каротина в крови зависит от его количества, поступившего с пищей, и метаболизма липопротеидов, с которыми он связан [30], а также от наличия генетических вариаций. В их числе — однонуклеотидные полиморфизмы белков, участвующие в метаболизме каротиноидов [24].

Биодоступность и эквивалентность витамина А и β-каротина сильно различаются, что зависит от пищевых и других факторов. К ним относятся пищевая матрица, способы приготовления продуктов, количество β-каротина и жира в рационе. Также это наличие пищевых волокон, других каротиноидов, статуса витамина А, дефицита других пищевых веществ, активности ферментов, участвующих в метаболизме β-каротина [26, 27, 29]. Растворимые пищевые волокна (пектин, гуаровая камедь, альгинат) уменьшают абсорбцию бета-каротина [24, 30, 31].

Витамин Е

Витамин Е объединяет совокупность токоферолов. Наибольшей витаминной активностью обладает α-токоферол. Активность α-, β-, γ- и δ-токоферолов соотносится как 100:(20–30):10:1. Истинным витамином является только α-токоферол. Причем потребность организма в витамине Е ограничивается именно им. Другие формы Е хуже связываются с белком-переносчиком в печени и в организме человека не превращаются в α-токоферол.

Основным источником природного витамина Е служат продукты растительного происхождения. Это, например, растительное масло, главным образом подсолнечное, содержащее 36,7–93,5 мг α-токоферола в 100 г [31]. В России поступление витамина Е за счет растительных масел (в основном подсолнечного) составляет 30%, за счет хлеба — 30%, за счет круп и макарон — 9%, за счет кондитерских изделий — 8% [20].

Богатые γ-токоферолом пищевые продукты часто преимущественно содержат n-6 ПНЖК. В связи с этим, по мнению некоторых авторов, концентрация γ-токоферола в плазме крови может быть маркером высокого потребления ПНЖК [32]. Напротив, высокий уровень α-токоферола в определенной мере отражает достаточное поступление мононенасыщенных жирных кислот.

Витамин С

Аскорбиновая кислота содержится в овощах и фруктах, в меньшей степени — в продуктах животного происхождения. Наиболее богатым источником этого витамина являются перец, черная смородина, облепиха, земляника, цитрусовые, свежая капуста, зеленый горошек, зеленый лук. Кроме того, важный вклад в обеспечение организма витамином С за счет частого употребления в значительных количествах вносят отварной картофель (до 33% от общего поступления) и квашеная капуста.

Минеральные вещества

Хорошим источником цинка и железа являются мясо и рыба. Йод содержится в морской рыбе, яйцах. Зерновые продукты (хлеб, крупы) являются важным источником магния и цинка в питании детей, однако содержащиеся в них фитаты снижают усвоение не только этих минеральных веществ, но и кальция, железа. Содержание фитатов уменьшается при выпечке дрожжевого хлеба [33]. Всасывание магния снижается при употреблении овощей с высоким содержанием щавелевой кислоты (шпинат) по сравнению с овощами с низким содержанием оксалатов (капуста). Приблизительно 10% магния поступает из питьевой воды [34].

Главным источником кальция в питании детей 4–6 лет являются молочные продукты (питьевое молоко, жидкие кисломолочные продукты, творог, сыры), которые характеризуются его высоким содержанием и биодоступностью [35].

В пище йод присутствует в основном в форме неорганических соединений, усвоение которой достигает 95%. Морская рыба (скумбрия, зубатка, морской окунь, лососевые) и морепродукты являются основными источниками этого микроэлемента (150–200 мкг/кг)

Одна порция (продукты расположены в порядке убывания содержания) отварного картофеля (150 г) обеспечивает 50% потребности в калии, отварной фасоли (150 г), бананов (100 г), кураги (30 г) — 21–26%, абрикосов (100 г), помидоров (100 г), гречневой каши (310 г) — 11–12% [36].

В пище йод присутствует в основном в форме неорганических соединений, усвоение которой достигает 95%. Морская рыба (скумбрия, зубатка, морской окунь, лососевые) и морепродукты являются основными источниками этого микроэлемента (150–200 мкг/кг). В значительно меньших количествах йод содержится в молочных продуктах, крупах, картофеле, черноплодной рябине (аронии). Природным источником этого микроэлемента является морская капуста (ламинария) и другие морские водоросли. Содержание йода в морской капусте, представленного в основном в виде связанных органических соединений, достигает 0,25% от веса сухой водоросли. Однако этот микроэлемент в органической форме всасывается в кишечнике медленнее и усваивается не полностью. Обычный ежедневный рацион не может обеспечить равномерное поступление йода в организм.

Обеспеченность микронутриентами веганов и вегетарианцев

По одним данным, рацион вегетарианцев часто дефицитен по содержанию железа, цинка и йода [10, 37, 38]. Сравнение потребления микронутриентов детьми (возраст — три с половиной года), посещающими детское дошкольное учреждение (Финляндия) и находящимися на веганском (n = 6), вегетарианском (n = 10) или смешанном рационе (n = 24), показало, что поступление фолатов, Zn и Fe у веганов было выше [39]. Потребление витамина B_{12} фиксировалось одинаковым. Его основным источником у веганов считались обогащенные напитки и хлопья из пивных дрожжей. Общее потребление витамина А в эквивалентах активности ретинола было одинаково. Это происходило за счет обогащенных этим витамином маргаринов в веганских диетах, на долю которых приходилось 33%. Концентрация фолата в эритроцитах была выше, а транстиретина (белка, обеспечивающего транспорт тироксина и ретинола), ретинолсвязывающего белка (RBP), 25(OH)D_3 и общего 25(OH)D у веганов — ниже. Несмотря на адекватное расчетное потребление витамина А, сниженный уровень RBR у детей-веганов свидетельствовал о недостаточности этого витамина. Не было обнаружено различий в сыворотке крови концентрации ферритина, рецептора трансферрина, цинка и концентрации йода в моче. Дети-веганы имели более низкий статус витамина D, несмотря на то что все веганские семьи сообщили о ежедневном приеме добавок, обеспечивающих дневную норму его потребления. Кровь была собрана во время пика сезонных колебаний содержания витамина D. По мнению авторов, это может быть обусловлено тем, что веганские пищевые продукты, в частности соевое молоко, часто обогащены D_2, менее эффективным для повышения концентрации общего 25(OH)D. Не исключено также, что биодоступность витамина D снижается вследствие высокого содержания в рационе веганов клетчатки [39].

По другим данным, частота дефицита железа, выявляемая по его уровню, и пониженного уровня ферритина и гепсидина в сыворотке крови среди детей (2–18 лет), которые являются вегетарианцами, обнаруживается чаще, чем среди невегетарианцев того же возраста [40, 41]. Низкий статус железа у юных вегетарианцев может приводить к уменьшению уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, и IgG в сыворотке крови [42].

Таким образом, отличия в продуктовом наборе рационов приводят к существенным различиям потребления микронутриентов. Веганы, как правило, получают больше ПНЖК, пищевых волокон, витаминов С и Е, фолатов, магния, железа и меди. У мясоедов обычно высокое потребление насыщенных жирных кислот, белка, витаминов B_2, B_{12}, D, цинка и йода. Потребляющие рыбу лица получают с пищей больше кальция и селена [37]. По данным 16 исследований, опубликованных с 1988 по 2013 год (размер выборки — не менее 35 человек), у вегетарианцев в возрасте от 0 до 18 лет потребление фолатов, витамина С и пищевых волокон было выше по сравнению с детьми из контрольной группы. В одной из этих работ сообщалось о низком статусе B_{12}, в двух — о низком статусе витамина D. Рост и масса тела обычно находились в нижнем референсном диапазоне [43].

Вегетарианцы относятся к группе риска дефицита витамина B_{12}. В ходе сравнительного обследования обнаружилось, что концентрация B_{12} в сыворотке крови юных вегетарианцев (100 человек) была значительно ниже по сравнению с показателем в группе детей на смешанном рационе (238±71 против 401±170 пг/мл, $p < 0,001$) [44]. Частота обнаруживаемого дефицита витамина B12 среди детей и подростков, по одним данным, колеблется от 0 до 33,3% [45], согласно другим источникам, имеет место у 25–86% детей, 21–41% подростков и достигает 62% среди беременных женщин [46].

Юные вегетарианцы, имеющие дефицит витамина B_{12}, более склонны к возникновению нейропсихиатрических и неврологических проблем. Нейропсихиатрические и неврологические отклонения у детей с вегетарианским типом питания встречались чаще: частота депрессий составила 31 против 12% ($p = 0,002$) у детей на смешанном рационе. Парестезии имели место у 11 и 3% ($p = 0,04$), периферическая нейропатия — у 9 и 2% ($p = 0,05$), психоз — у 11 и 3 ($p = 0,04$) соответственно [44].

Оценка витаминного статуса 38 дошкольников и школьников (3–16 лет), проживающих в Москве и придерживающихся вегетарианского типа питания, по экскреции аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина и метаболита витамина B_6 (4-пиридоксиловой кислоты) с мочой показала, что недостаток B_1, B_2 и B_6 имел место у 44–64% обследованных. У 28% детей обнаружился сочетанный дефицит трех витаминов группы В [47]. Недостаток витамина С был выявлен у одного ребенка, что обусловлено достаточным содержанием в его рационе свежих овощей и фруктов.

К группе риска множественного микронутриентного дефицита относятся веганы, вегетарианцы, а также женщины и подростки, соблюдающие всевозможные диеты, религиозные посты и ограничивающие энергетическую ценность пищи, потребление мяса и/или молока

Сравнение обеспеченности микронутриентами подростков-веганов (n = 22) с невегетарианцами (n = 19) показало более низкие концентрации сывороточного 25-гидроксивитамина D_3 [25(OH)D_3], йода и селена ($p < 0{,}001$) [10].

Согласно современным представлениям, православный пост — это строгая периодическая вегетарианская диета, характеризующаяся несколькими сходными чертами со средиземноморской диетой [48]. При оптимальной концентрации в сыворотке крови β-каротина у 52,6–95,5% обследованных сотрудников Центральной клинической больницы Святителя Алексия, соблюдавших Великий пост в течение 40,2 (±0,6) дня, наблюдался дефицит витаминов B_6, B_1 и B_2 по содержанию в крови и/или моче [49]. Частота выявления и набор клинических микросимптомов микронутриентной недостаточности (диспепсические расстройства, шелушение и сухость кожи, повышенная восприимчивость к инфекциям, утомляемость и слабость) отражали наличие выраженного дефицита витаминов D, группы B, железа и цинка [49]. В период строгого поста в рационе учеников православной гимназии выявлялся существенный недостаток йода, витаминов A, B_1 и B_2 [51]. Соблюдение поста кормящими женщинами в Эфиопии оказалось одним из независимых факторов задержки роста и недостаточной массы тела ребенка [52]. Дефицит витамина B_{12} (кобаламина) часто развивается у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании матерей-вегетарианок [53]. Помимо гематологических симптомов, младенцы могут испытывать слабость, утомляемость, задержку развития и раздражительность, наблюдаются бледность, глоссит, рвота, диарея и желтуха.

Выводы

Множественный одновременный дефицит нескольких микронутриентов (витаминов, йода, железа, цинка и др.) является проблемой во многих странах. Представленные в обзоре сведения об основных источниках витаминов показывают, что исключение из рациона продуктов животного происхождения приводит к уменьшению в пище ряда витаминов (группы B, A, D) и минеральных веществ и, соответственно, к ухудшению обеспеченности ими организма [50, 53]. К группе риска множественного микронутриентного дефицита относятся веганы, вегетарианцы, а также женщины и подростки, соблюдающие всевозможные диеты, религиозные посты и ограничивающие энергетическую ценность пищи, потребление мяса и/или молока. Беременные и кормящие в силу своего физиологического состояния имеют большую потребность в витаминах и минеральных веществах. По данной причине они особенно уязвимы в отношении развития дефицита перечисленных микронутриентов и его последствий. К тому же это отражается на микронутриентном статусе ребенка.

Надежным выходом является включение в рацион перечисленных категорий лиц многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов, содержащих в первую очередь недостающие микронутриенты в дозах, которые соответствуют физиологической потребности.

Литература/References

1. Коденцова В.М., Погожева А.В. Группы риска множественного дефицита витаминов и минеральных веществ среди населения. Клиническое питание и метаболизм 2020; 1 (3): 34–40. [Kodentsova V.M., Pogozheva A.V. Risk groups for multiple vitamin and mineral deficiencies in the population. Clinical Nutrition and Metabolism 2020; 1 (3): 34–40. (In Russ.)].
2. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. Микроэлементы в медицине 2020; 21 (4): 3–20. [Kodentsova V.M., Risnik D.V. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. Microelements in Medicine 2020; 21 (4): 3–20. (In Russ.)].
3. Schmid A., Walther B. Natural vitamin D content in animal products. Adv. Nutr. 2013; 4 (4): 453–462.
4. Bischofova S., Dofkova M., Blahova J. et al. Dietary intake of vitamin D in the czech population: a comparison with dietary reference values, main food sources identified by a total diet study. Nutrients 2018; 10 (10): 1452.
5. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutr. Bull. 2014; 39 (4): 322–350.
6. Jasinghe V.J., Perera C.O., Barlow P.J. Bioavailability of vitamin D2 from irradiated mushrooms: an in vivo study. Br.J. Nutr. 2005, 93 (6): 951–955.
7. Cardwell G., Bornman J.F., James A.P., Black L.J. A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. Nutrients 2018; 13, 10 (10).
8. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Мазо В.К. Облучение ультрафиолетом как способ повышения содержания витамина D в пищевой продукции. Сельскохозяйственная

биология 2019; 54 (4): 693–704. [Kodentsova V.M., Risnik D.V., Mazo V.K. Ultraviolet irradiation to enrich foods with vitamin. Agricultural Biology 2019; 54 (4): 693–704. (In Russ.)].

9. Laskowska-Klita T., Chełchowska M., Ambroszkiewicz J. et al. The effect of vegetarian diet on selected essential nutrients in children. Med. Wieku Rozwoj. 2011; 15 (3): 318–325.

10. Elorinne A.L., Alfthan G., Erlund I. et al. Food and nutrient intake and nutritional status of finnish vegans and non-vegetarians. PloS One 2016; 11 (2): e0148235.

11. Keegan R.-J.H., Lu Z., Bogusz J.M. et al. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. Dermatoendocrinol. 2013; 5 (1): 165–176.

12. Guo J., Lovegrove J.A., Givens D. 1,25(OH)D_3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D_3. Proc. Nutr. Soc. 2018; 77 (3): 282–291.

13. Tripkovic L., Lambert H., Hart K. et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D_3 supplementation in raising serum 25 hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta analysis, Am.J. Clin. Nutr. 2012; 95: 13571364.

14. Wilson L.R., Tripkovic L., Hart K.H., Lanham-New S.A. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D_2 or vitamin D_3 in future fortification strategies. Proc. Nutr. Soc. 2017; 76 (3): 392–399.

15. Jakobsen J., Andersen E., Christensen T. et al. Vitamin D vitamers affect vitamin D status differently in young healthy males. Nutrients 2018; 10 (1): 2.

16. Maurya V.K., Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. Journal of Food Science and Technology 2017; 54 (12): 3753–3765.

17. Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Рисник Д.В. Витамины группы В в профилактике заболеваний. Вопросы диетологии 2020; 10 (2): 23–34. [Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Risnik D.V. B-complex vitamins in prevention of diseases. Nutrition 2020; 10 (2): 23–34. (In Russ.)].

18. Sharma S., Sheehy T., Kolonel L.N. Ethnic differences in grains consumption and their contribution to intake of B-vitamins: results of the Multiethnic Cohort Study. Nutr. J. 2013; 12: 65.

19. Olsen A., Halkjaer J., Van Gils C.H. et al. Dietary intake of the water-soluble vitamins B_1, B_2, B_6, B_{12} and C in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Eur. J. Clin. Nutr. 2009; 63 (4): S122-S149.

20. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность витаминами детей в санаторно-курортном учреждении. Вопросы детской диетологии 2005; 3 (4): 8–15. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G. et al. Provision of children with vitamins in a sanatorium. Pediatric Nutrition 2005; 3 (4): 8–15. (In Russ.)].

21. Козубенко О.В., Турчанинов Д.В., Боярская Л.А. и др. Гигиеническая оценка содержания водорастворимых витаминов в рационе питания подростков. Гигиена и санитария 2015; 94 (8): 40–45. [Kozubenko O.V., Turchaninov D.V., Boyarskaya L.A. et al. Hygienic assessment of the content of water-soluble vitamins in the diet of adolescents. Hygiene and Sanitation 2015; 94 (8): 40–45. (In Russ.)].

22. Акимов М.Ю., Бессонов В.В., Коденцова В.М. и др. Биологическая ценность плодов и ягод российского производства. Вопросы питания 2020; 89 (4): 220–232. [Akimov M.Yu., Bessonov V.V., Kodentsova V.M. et al. Biological value of fruits and berries produced in Russia. Nutrition Issues 2020; 89 (4): 220–232. (In Russ.)].

23. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А. и др. Витаминная ценность плодов садовых и ягодных культур. Современная биотехнология: актуальные вопросы, инновации и достижения. Сборник тезисов Всероссийской (с международным участием) онлайн-конференции. В кн.: Просеков А.Ю., ред. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет». Кемерово, 2020. 273 с. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A. et al. Vitamin value of fruits of horticultural and berry crops. Modern bio-technology: topical issues, innovations and achievements. Collection of abstracts of the All-Russian online conference with international participation. Under total. ed. Prosekova A.Au. FSBEI HE «Kemerovo State University». Kemerovo, 2020. 273 p. (In Russ.)].

24. Bohn T., Desmarchelier C., Dragsted L.O. et al. Host-related factors explaining interindividual variability of carotenoid bioavailability and tissue concentrations in humans. Mol. Nutr. Food Res. 2017; 61 (6): 1600685.

25. Meier J., Sturm A. The intestinal epithelial barrier: does it become impaired with age? Dig. Dis. 2009; 27: 240–245.

26. Moran N.E., Mohn E.S., Hason N. et al. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. Adv. Nutr. 2018; 9 (4): 465–492.

27. Haskell M.J. The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: β-carotene bioavailability and conversion--evidence in humans. Am. J. Clin. Nutr. 2012; 96 (5): 1193S-203S.

28. Weber D., Grune T. The contribution of β-carotene to vitamin A supply of humans. Mol. Nutr. Food Res. 2012; 56 (2): 251–8.

29. Tanumihardjo S.A., Russell R.M., Stephensen C.B. et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND) — vitamin A review. J. Nutr. 2016; 146 (9): 1816S-1848S.

30. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Шарафетдинов Х.Х. и др. Влияние приема напитка с витаминами и пищевыми волокнами на витаминный статус пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Вопросы диетологии 2018; 8 (4): 5–12. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Sharafetdinov Kh.Kh. et al. Effects of a beverage with added vitamins and dietary fibers on the vitamin status of obese patients with diabetes mellitus type 2. Nutrition 2018; 8 (4): 5–12. (In Russ.)].

31. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Токоферолы: функциональная роль, критерии обеспеченности, потребность и рекомендуемое потребление. Вопросы диетологии 2018; 8 (2): 22–31. [Kodentsova V.M., Risnik D.V. Tocopherols: biological role, criteria of vitamin supply, physiological need and recommended reference intake. Nutrition 2018; 8 (2): 22–31. (In Russ.)].

32. Jiang Q. Vitamin E: metabolism, antioxidant and antiinflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. Free Radic. Biol. Med. 2014; 72: 76–90.

33. Громова О.А., Торшин И.Ю., Коденцова В.М. Пищевые продукты: содержание и усвоение магния. Терапия 2016; 5 (9): 48–57. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kodentsova V.M. Food products: magnesium content and assimilation. Therapy 2016; 5 (9): 48–57. (In Russ.)].

34. Al Alawi A.M., Majoni S.W., Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. Int. J. Endocrinol. 2018; 2018: 9041694.

35. Мартинчик А.Н., Кешабянц Э.Э., Камбаров А.О. и др. Кальций в рационе детей дошкольного и школьного возраста: основные пищевые источники и факторы, влияющие на потребление. Вопросы питания 2018; 87 (2): 24–33. [Martinchik A.N., Keshabyants E.E., Kambarov A.O. et al. Dietary intake of calcium in pre-school and school children in Russia: main food sources and eating occasions. Problems of Nutrition 2018; 87 (2): 24–33. (In Russ.)].

36. Погожева А.В., Коденцова В.М. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием. РМЖ. Кардиология 2020; 3: 8–12 [Pogozheva A.V., Kodentsova V.M. About recommended consumption and provision of population with potassium and magnesium. RMJ. Cardiology 2020; 3: 8–12. (In Russ.)].

37. SoSobieck J.G., Appleby P.N., Bradbury K.E., Key T.J. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford study. Nutr. Res. 2016; 36 (5): 464–477.

38. Gibson R.S., Heath A.L., Szymlek-Gay E.A. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children

in industrialized countries? Am.J. Clin. Nutr. 2014; 100 (1): 459S-68S.

39. Hovinen T., Korkalo L., Freese R. et al. Vegan diet in young children remodels metabolism and challenges the statuses of essential nutrients. EMBO Mol. Med. 2021; 13 (2): e13492.

40. Gorczyca D., Prescha A., Szeremeta K., Jankowski A. Iron status and dietary iron intake of vegetarian children from Poland. Ann. Nutr. Metab. 2013; 62 (4): 291–297.

41. Ambroszkiewicz J., Klemarczyk W., Mazur J. et al. Serum hepcidin and soluble transferrin receptor in the assessment of iron metabolism in children on a vegetarian diet. Biol. Trace Elem. Res. 2017; 180 (2): 182–190.

42. Gorczyca D., Prescha A., Szeremeta K. Impact of vegetarian diet on serum immunoglobulin levels in children. Clin. Pediatr. 2013; 52 (3): 241–246.

43. Schürmann S., Kersting M., Alexy U. Vegetarian diets in children: a systematic review. Eur. J. Nutr. 2017; 56 (5): 1797–1817.

44. Kapoor A., Baig M., Tunio S.A. et al. Neuropsychiatric and neurological problems among vitamin B_{12} deficient young vegetarians. Neurosciences (Riyadh) 2017; 22 (3): 228–232.

45. Pawlak R., Lester S.E., Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B_{12}: a review of literature. Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68 (5): 541–548.

46. Pawlak R., Parrott S.J., Raj S. et al. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? Nutrition Reviews 2013; 71 (2): 110–117.

47. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Ясаков Д.С. и др. Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64 (1): 81–87. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Yasakov D.S. et al. Rationale for intake of vitamin-mineral complexes by children vegetarians. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2019; 64 (1): 81–87. (In Russ.)].

48. Koufakis T., Karras S.N. N, Antonopoulou V. et al. Effects of Orthodox religious fasting on human health: a systematic review. Eur. J. Nutr. 2017; 56 (8): 2439–2455.

49. Гальченко А.В., Вржесинская О.А., Кошелева О.В. и др. Витаминная обеспеченность лиц, соблюдавших православный Великий пост. Профилактическая медицина 2020; 23 (1): 107–114. [Galchenko A.V., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V. et al. Vitamin sufficiency in persons after observance of Orthodox Great Lent. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health 2020; 23 (1): 107–114. (In Russ.)].

50. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А. и др. Организации питания детей по материалам «Национальной программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации» (частные вопросы). Медицинский оппонент 2018; 1 (3): 18–27. [Borovik T.E., Semenova N.N., Zvonkova N.G., Skvortsova V.A. et al. Children's nutrition according to the materials of the National Program for the Optimization of Nutrition of Children at the age from 1 to 3 years in the Russian Federation (private matters). Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2018; 1 (3): 18–27. (In Russ.)].

51. Титова Ю.В., Нагирная Л.Н., Шепарев А.А. Гигиеническая оценка организации питания в православной гимназии г. Владивостока. Вопросы детской диетологии 2012; 10 (1): 60–63. [Titova Yu.V., Nagirnaya L.N., Sheparev A.A. Hygienic assessment of organization of nutrition in the Orthodox college of Vladivostok. Pediatric Nutrition 2012; 10 (1): 60–63. (In Russ.)].

52. Desalegn B.B., Lambert C., Riedel S. et al. Feeding Practices and Undernutrition in 6–23-month-old children of Orthodox Christian mothers in rural Tigray, Ethiopia: Longitudinal Study. Nutrients 2019; 11 (1): 138.

53. Kocaoglu C., Akin F., Caksen H. et al. Cerebral atrophy in a vitamin B12-deficient infant of a vegetarian mother. J. Health Popul. Nutr. 2014; 32 (2): 367–71.

Вклад авторов. В.М. Коденцова, О.Б. Ладодо: концепция и дизайн исследования; В.М. Коденцова, Д.В. Рисник: сбор и обработка материала; В.М. Коденцова: написание текста; Д.В. Рисник: формирование таблиц, подготовка списка литературы; О.Б. Ладодо: редактирование.
Authors contributions. V.M. Kodentsova, O.B. Ladodo: research concept and design; V.M. Kodentsova, D.V. Risnik: collection and processing of material; V.M. Kodentsova: text writing; table design; D.V. Risnik: preparation of a list of references; O.B. Ladodo: editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 19.03.2021.
Принята к публикации: 24.03.2021.
Article received: 19.03.2021.
Accepted for publication: 24.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. Тел.: +7 (495) 698-53-30. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID:0000-0002-5288-1132.

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Адрес: 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12. Тел.: +7 (495) 939-10-00. E-mail: info@mail.bio.msu.ru. ORCID: 0000-0002-3389-8115.

Ладодо Ольга Борисовна, к.м.н., руководитель Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4. ru. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

AUTHORS INFORMATION
Kodentsova Vera Mitrofanovna, PhD, Professor, Chief Researcher of the Vitamins and Mineral Substances Laboratory of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 109240, Moscow, Ustinsky drive, 2/14. Phone: +7 (495) 698-53-30. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-5288-1132.

Risnik Dmitry Vladimirovich, PhD, Leading Researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Address: 119234, Moscow, Leninskie gory, 1, building 12. Phone: +7 (495) 939-10-00. E-mail: info@mail.bio.msu.ru. ORCID: 0000-0002-3389-8115.

Ladodo Olga Borisovna, PhD, Head of the National Coordinating Center for Breastfeeding Support of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Russia, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E- mail: info@oparina4. ru. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

УДК 616–053.2–056.52

Эффективность стационарного лечения у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации

Е.В. Павловская[1], д.м.н., **Т.В. Строкова**[1, 2], д.м.н., профессор, **Н.Н. Таран**[1, 2], к.м.н., **М.Э. Багаева**[1, 2], к.м.н., **А.И. Зубович**[1], к.м.н., **И.А. Матинян**[1], к.м.н., **М.И. Шавкина**[1], к.м.н.

[1] ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Лечение ожирения в детском возрасте является актуальной проблемой современной педиатрии в связи с ограниченным выбором методов и недостаточной их эффективностью. Единственным общепринятым способом терапии при этом остается изменение образа жизни, включающее коррекцию рациона питания и повышение уровня физической активности. Изучена эффективность стационарного лечения различной длительности у детей с ожирением для определения оптимальной продолжительности госпитализации. В условиях стационара пациентам оценивали динамику антропометрических данных, композиционного состава тела, углеводного и липидного обмена, обмена мочевой кислоты, уровня аминотрансфераз. Лечебное питание было основано на гипокалорийной диете, редуцированной по содержанию жиров и углеводов. Показано, что наибольшей эффективностью обладает курс диетотерапии ожирения в стационаре длительностью более 15 койко-дней, при котором происходят максимальная редукция жировой массы тела при сохранении безжировых компонентов и снижение частоты биохимических нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОЖИРЕНИЕ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ЖИРОВАЯ МАССА ТЕЛА, ДИЕТОТЕРАПИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Павловская Е.В., Строкова Т.В., Таран Н.Н. и соавторы. Эффективность стационарного лечения у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 57–64.

UDC 616–053.2–056.52

Effectiveness of Inpatient Treatment in Obese Children Depending on the Duration of Hospitalization

E.V. Pavlovskaya[1], **T.V. Strokova**[1, 2], **N.N. Taran**[1, 2], **M.E. Bagaeva**[1, 2], **A.I. Zubovich**[1], **I.A. Matinyan**[1], **M.I. Shavkina**[1]

[1] Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Treatment of obesity in children is an urgent problem in modern pediatrics due to the limited choice of methods and their insufficient effectiveness. The only generally accepted therapy is lifestyle change, including dietary adjustments and increased physical activity. The effectiveness of inpatient treatment of various durations in obese children has been studied to determine the optimal duration of hospitalization. In patients in a hospital setting, the dynamics of anthropometric data, body composition, carbohydrate and lipid metabolism, uric acid metabolism, and the level of aminotransferases were assessed. The medical nutrition was based on a low-fat and low-carbohydrate hypocaloric diet. It has been shown that the most effective course of diet therapy for obesity in a hospital lasts more than 15 bed-days, in which there is a maximum reduction in body fat while preserving fat-free components and a decrease in the frequency of biochemical disorders.

KEYWORDS: OBESITY, CHILDREN, TREATMENT, FAT, DIET THERAPY

FOR CITATION: Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Taran N.N. et al. Effectiveness of inpatient treatment in obese children depending on the duration of hospitalization. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 57–64.

Введение

Высокая распространенность ожирения среди детей и подростков является важной проблемой для современного здравоохранения. Такое состояние приводит к формированию коморбидной патологии, которая затрагивает практически все органы и системы и может сохраняться в течение всего жизненного цикла человека, снижая показатели здоровья и качества жизни. Ожирение развивается в результате энергетического дисбаланса, связанного как с избыточным питанием и недостаточной физической активностью, так и с индивидуальными особенностями метаболизма. Своевременная диагностика этой проблемы у детей и раннее начало лечебного курса позволяют добиться улучшения нутритивного статуса, нормализации метаболических процессов и купирования коморбидной патологии.

Лечение ожирения у маленьких пациентов является сложной задачей в связи с ограниченным выбором способов терапии и недостаточной их эффективностью. При этой патологии у взрослых активно используют медикаментозные и хирургические методы лечения, в то время как у детей в отечественной практике для медикаментозной терапии позволено применять только ингибитор панкреатической липазы — орлистат. Его использование сопровождается рядом ограничений, а бариатрические хирургические вмешательства до 18-летнего возраста не разрешены [1].

Единственным общепринятым методом лечения ожирения у детей остается изменение образа жизни, включающее коррекцию питания и повышение уровня физической активности [2, 3]. Изучается эффективность лечебных программ, основанных на различных диетологических вмешательствах, поведенческой терапии, аэробной и силовой физической активности [4–8]. Несмотря на большое количество международных исследований, оценка действенности диетотерапии ожирения в настоящее время затруднена в связи с отсутствием единых методических подходов. В большинстве работ по оценке эффективности лечения этой патологии изучается динамика антропометрических показателей, реже — изменения количества жировой массы и биохимические маркеры.

В ряде российских исследований показан клинический эффект амбулаторных лечебных программ [9–13]. Использование «школ управления весом» приводило к снижению массы тела (МТ) у 49–82% детей в течение 6 месяцев наблюдения [9, 13]. В отдельных исследованиях выявлялась тенденция к нормализации углеводного и липидного обмена при амбулаторном лечении маленьких пациентов с ожирением [10, 11].

Цель терапии у детей заключается в редукции МТ за счет жирового компонента. Важна и нормализация углеводного и липидного обмена при сохранении физиологического роста и развития ребенка. Для этих целей применяются различные терапевтические методы, направленные на создание дефицита энергии. Общепринятый подход к диетотерапии ожирения заключается в снижении энергетической ценности пищи и достижении отрицательного энергобаланса. Стандартным методом лечения этой патологии у детей в течение многих десятилетий является назначение гипокалорийного рациона с ограничением доли жиров и углеводов [1]. Терапия ожирения невозможна без модификации образа жизни пациента, направленной на повышение уровня физической активности.

К настоящему времени отсутствует консенсус относительно рекомендуемых сроков стационарного лечения данной патологии у детей. Это связано с тем, что лишь небольшую часть пациентов с ожирением направляют в стационар. Обычно это дети с выраженной коморбидной патологией, нуждающиеся в углубленном обследовании для назначения медикаментозной терапии и диетотерапии. Вместе с тем программа обязательного медицинского страхования в РФ позволяет госпитализировать пациентов с диагнозом «ожирение» для лечения. Целесообразность начала терапии в условиях стационара обусловлена необходимостью медицинского наблюдения на старте ограничительной диеты, формированием новых привычек в питании и благоприятным влиянием временного разобщения с семейными пищевыми стереотипами, которые способствовали избыточному увеличению МТ [14].

Цель исследования: изучение динамики клинико-биохимических показателей и состава тела у детей с ожирением при различной длительности стационарного лечения для определения оптимальной продолжительности госпитализации пациентов с данной патологией.

Материалы и методы

В исследование включен 551 пациент в возрасте от 3 до 17 лет с ожирением (SDS индекса массы тела (ИМТ) ⩾ +2,00) и избыточной МТ (SDS ИМТ — 1,00–1,99). Исследовательская работа выполнялась в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» в 2008–2018 годах. Критериями невключения служили генетически обусловленное ожирение, сахарный диабет первого типа, семейная гиперхолестеринемия. Программа исследования одобрена этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Исследовательская работа проведена с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией. Родители/опекуны детей, включенных в исследование, а также подростки, достигшие 14-летнего возраста, предоставили письменные информированные согласия.

В условиях стационара пациентам проводили диагностику коморбидной патологии, оценивали динамику антропометрических данных, композиционного состава тела, биохимических показателей углеводного и липидного обмена, обмена мочевой кислоты, уровня аминотрансфераз.

Лечебное питание в стационарных условиях было основано на гипокалорийной диете и заключалось в назначении рациона, редуцированного по энергетической ценности, содержанию жиров и углеводов (в зависимости от возраста пациентов) **(табл. 1)**.

Кроме того, дети посещали занятия лечебной физкультурой и получали терапию коморбидной патологии при наличии показаний.

Таблица 1. Химический состав гипокалорийных рационов питания для детей
Table 1. Chemical composition of hypocaloric diets for children

Возраст детей Children's age		Энергетическая ценность, ккал/сутки Calories, kcal/day	Белок, г/сутки Protein, g/day	Жиры, г/сутки Fat, g/day	Углеводы, г/сутки Carbohydrates, g/day
3–6 лет 3–6 y. o.	Диета 8Д1 Diet 8D1	1 480	53,8	49,3	189,2
	РНП* RDA*	1 800	54	60	261
7–11 лет 7–11 y. o.	Диета 8Д2 Diet 8D2	1 650	61,9	58,7	175,2
	РНП* RDA*	2 100	63	70	305
12–17 лет 12–17 y. o.	Диета 8 Diet 8	1 628	78,7	59,9	157,1
	РНП* RDA*	2 500–2 900	69–87	77–97	334–421

* РНП — рекомендуемые нормы потребления. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08.

* RDA — recommended dietary allowance. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendations MP 2.3.1.2432–08.

Медиана длительности госпитализации составила 14 [14, 16] койко-дней. Отмечалась хорошая переносимость назначенного рациона, случаев побочных явлений и отказов от лечебного питания не наблюдалось.

Для сравнения эффективности диетотерапии различной продолжительности было выделено три группы пациентов. Первая группа детей (n = 46) находилась на стационарном лечении в течение 5–10 койко-дней, вторая (n = 368) — 11–15 койко-дней. Третья группа (n = 137) получала терапию в течение 16–32 койко-дней. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. У детей из первой группы по сравнению с пациентами из второй и третьей реже выявлялся метаболический синдром (8,6 против 26,7 и 29,8%). В третьей группе по сравнению с первой и второй чаще диагностировалась артериальная гипертензия (44,5 против 28,3 и 31,5%), однако эти различия не обладали статистической значимостью.

Измерение антропометрических показателей проводили по стандартным антропометрическим методикам. Рост измеряли в сантиметрах с точностью до 0,5 см на стандартном ростомере. Массу тела в килограммах определяли с точностью до 0,1 кг на напольных медицинских электронных весах. Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой на уровне пупка. Точность измерения — 0,5 см. Окружность бедер (ОБ) определяли на уровне латеральных надмыщелков (вертелов) бедренных костей. Точность измерения — 0,5 см. Соответствие массы тела росту оценивали по ИМТ, который рассчитывался по формуле: ИМТ = масса (в кг)/рост (в метрах)^2. Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям для конкретного возраста и пола определяли стандартное отклонение (SDS) данного показателя от индивидуальных показателей нормы. Для расчета SDS ИМТ использовали программные средства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Anthro (для детей до 5 лет) и Anthro Plus (5–19 лет) для персональных компьютеров (http://who.int/childgrowth/software/en/), которые позволяют оценивать антропометрические показатели ребенка в соответствии с действующими нормами ВОЗ.

Исследование биохимических показателей крови выполнено в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующая — к.м.н. Т.Н. Короткова) ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), мочевой кислоты (МК) и глюкозы. Результаты интерпретировали в соответствии с референсными значениями лаборатории. Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i (США) с помощью коммерческих наборов реагентов.

Исследование состава тела проводили методом биоимпедансометрии на стационарном анализаторе состава тела InBody 520 (Biospace Co., Ltd., Корея) в утренние часы (после периода 12-часового голодания). Определяли абсолютное и относительное количество жировой массы (ЖМ), тощей массы (ТМ), массы скелетной мускулатуры (МСМ), общей воды организма (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 учетом абсолютных и относительных показателей. Большинство количественных признаков имело 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; количественные показатели, связанные группы (до и после лечения) — критерий Вилкоксона;

качественные показатели, две независимые группы — хи-квадрат (метод), двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$. При сравнении трех групп применялась поправка Бонферрони. Корреляционный анализ проводился методом Пирсона в связи с тем, что распределение признаков отличалось от нормального; вычислялся коэффициент корреляции R.

Результаты и обсуждение

У большинства детей за период стационарного лечения наблюдались значительные изменения нутритивного статуса, которые выражались в первую очередь в уменьшении МТ **(табл. 2)**.

Во всех группах наблюдения произошло статистически значимое снижение антропометрических показателей. Средняя редукция МТ в первой, второй и третьей группах составила 3,5 [1,9; 4,7], 4,6 [3,3; 5,9] и 5,9 [4,5; 7,7] кг. Это соответствовало 4,2 [2,9; 5,3], 5,5 [4,5; 6,5] и 7,1 [5,5; 8,2] процента от исходного показателя, соответственно, $p < 0,01$. Скорость снижения МТ составила 2,89 [1,87; 3,96] процента в неделю в первой группе пациентов, 2,77 [2,25; 3,3] процента во второй, 2,37 [1,9; 2,77] процента в третьей, $p_{1-2} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,01$.

При оценке динамики показателей композиционного состава тела на фоне стационарного лечения различной длительности отмечено статистически значимое уменьшение как ЖМ, так и безжировых компонентов **(табл. 3)**.

Изучение сравнительной динамики состава тела показало, что от длительности госпитализации за-

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации, Me (Q1; Q3)

Table 2. Dynamics of anthropometric indicators in obese children depending on the duration of hospitalization, Me (Q1; Q3)

Показатель Parameters	5–10 к/д (n = 46) 5–10 k/day (n = 46)		11–15 к/д (n = 368) 11–15 k/day (n = 368)		16–32 к/д (n = 137) 16–32 k/day (n = 137)	
	До лечения Before the treatment	После лечения After the treatment	До лечения Before the treatment	После лечения After the treatment	До лечения Before the treatment	После лечения After the treatment
МТ, кг Bwt, kg	77,5 [54,7; 98,4]	74,1 [53,3; 94,6]	84,0 [68,4; 102,4]	79,2 [65,1; 96,4]	86,3 [71,9; 100,2]	80,0 [67,5; 93,6]
ИМТ, кг/м^2 BMI, kg/m^2	30,1 [25,6; 33,1]	28,4 [24,4; 32,0]	31,6 [28,4; 35,6]	29,9 [26,7; 33,4]	31,3 [28,3; 35,7]	29,7 [26,6; 33,7]
SDS ИМТ SDS BMI	2,64 [2,3; 3,54]	2,52 [2,12; 3,28]	2,96 [2,58; 3,58]	2,73 [2,31; 3,28]	2,98 [2,6; 3,55]	2,71 [2,26; 3,15]
ОТ, см Waist, cm	92 [84,5; 106,7]	88 [81; 96]	95 [86; 105]	90 [82; 100]	97 [89; 106]	90 [83; 99]
ОБ, см Hip length, cm	108,5 [100; 115,5]	102 [98,5; 114]	109 [99; 119]	106 [97; 114]	109 [100; 117]	105 [97; 111]

Примечание: все межгрупповые различия между начальными и конечными показателями статистически значимы, $p < 0,01$.

Note: all intergroup differences between baseline and endpoints are statistically significant, $p < 0,01$.

Таблица 3. Динамика показателей состава тела у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации, Me (Q1; Q3)

Table 3. Dynamics of indicators of body composition in obese children depending on the duration of hospitalization, Me (Q1; Q3)

Показатель Parameters	5–10 к/д (n = 46) 5–10 k/day (n = 46)	11–15 к/д (n = 368) 11–15 k/day (n = 368)	16–32 к/д (n = 137) 16–32 k/day (n = 137)
Δ ЖМ, кг* Δ Body weight, kg*	1,55 [0,6; 2,7]	2,2 [1,6; 3,0]	3,7 [2,2; 4,6]
Δ ТМ, кг Δ Soft lean mass, kg*	1,85 [1,2; 2,7]	1,1 [0,1; 1,9]	1,4 [0,8; 2,75]
Δ МСМ, кг** Δ Skeletal muscle mass, kg*	1,3 [0,7; 2,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,9 [0,6; 1,8]
Δ ОВО, кг Δ Total body water, kg*	1,35 [0,8; 2,0]	0,8 [0,2; 1,35]	1,0 [0,6; 2,4]

Примечание: первая группа — 5–10 к/д, вторая группа — 11–15 к/д, третья группа — 16–32 к/д; * $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,001$; ** $p_{2-3} < 0,05$.

Note: the first group — 5–10 k/day, the second group — 11–15 k/day, the third group — 16–32 k/day; * $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,001$; ** $p_{2-3} < 0,05$.

Таблица 4. Динамика биохимических показателей у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации, Me (Q1; Q3)

Table 4. Dynamics of biochemical parameters in obese children depending on the duration of hospitalization, Me (Q1; Q3)

Показатель Parameters	5–10 к/д (n = 46) 5–10 k/day (n = 46)		11–15 к/д (n = 368) 11–15 k/day (n = 368)		16–32 к/д (n = 137) 16–32 к/д (n = 137)	
	До лечения Before the treatment	После лечения After the treatment	До лечения Before the treatment	После лечения After the treatment	До лечения Before the treatment	После лечения After the treatment
ОХС, ммоль/л Total cholesterol, mmo/l	4,52 [4,24; 4,72]	3,65 [3,16; 3,86]*	4,56 [3,97; 5,2]	3,67 [3,25; 4,25]*	4,76 [4,26; 5,54]	3,96 [3,24; 4,5]*
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	1,3 [1,0; 1,4]	1,1 [0,8; 1,1]*	1,1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]*	1,1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]*
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	2,83 [2,59; 3,03]	2,23 [1,89; 2,63]*	2,92 [2,37; 3,58]	2,26 [1,91; 2,81]*	3,14 [2,81; 3,82]	2,52 [2,01; 2,82]*
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	0,88 [0,77; 1,17]	0,73 [0,6; 0,92]*	1,0 [0,82; 1,3]	0,9 [0,72; 1,12]*	1,12 [0,94; 1,34]	0,95 [0,76; 1,3]*
МК, ммоль/л Uric acid, mmol/l	321 [260; 397]	356 [337; 427]*	352 [296; 415]	386 [300; 482]*	356,5 [285; 411]	347,5 [250; 478]
АЛТ, Ед/л ALT, u/l	20 [12; 22]	15 [11; 17]	20,7 [15; 29]	19 [13; 26]*	23 [15; 41]	22,5 [14; 47]
АСТ, Ед/л AAT, u/l	27,8 [21,2; 28,4]	26,4 [20,4; 29,8]	23,3 [19,6; 28,5]	22,65 [18,9; 26,6]*	24,65 [22; 32,9]	23,9 [18,4; 33]
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,73 [4,5; 4,76]	4,48 [4,2; 4,7]	4,85 [4,65; 5,12]	4,76 [4,42; 5,01]*	4,87 [4,5; 5,34]	4,98 [4,54; 5,24]

Примечание: * p < 0,05 внутри групп.

Note: * p < 0,05 within groups.

висит только динамика ЖМ и МСМ. У детей с максимальной продолжительностью стационарного лечения ЖМ снизилась более существенно, чем в двух других группах. Наиболее значительное уменьшение МСМ, напротив, отмечено при короткой госпитализации. В первой группе пациентов показатель динамики ЖМ тесно коррелировал с длительностью госпитализации (R = 0,82). Уменьшение ТМ и ОВО было сопоставимым при различной продолжительности стационарного этапа лечения.

Динамика биохимических показателей у детей в результате лечебных курсов различной длительности в стационаре представлена в **табл. 4**. Динамика всех показателей липидного обмена была статистически значимой во всех группах наблюдения. Медианы гликемии, уровня АСТ и АЛТ значимо снижались только в группе детей, получавших лечение в течение 11–15 дней. Уровень МК существенно повышался в первой и второй группах.

Динамика отклонений от нормы биохимических показателей липидного обмена при различной длительности стационарного лечения представлена на **рис. 1, 2, 3**.

У детей, получавших лечение в течение 5–10 дней, динамика частоты отклонений биохимических показателей липидного обмена не обладала статистической значимостью **(рис. 1)**. Лечебный курс в стационаре длительностью 11–15 дней сопровождался значимым снижением частоты гиперхолестеринемии и повышением ХС ЛПНП **(рис. 2)**. В группе с максимальной продолжительностью стационарного этапа лечения произошло статистически значимое понижение частоты гиперхолестеринемии, увеличение ХС ЛПНП и гипертриглицеридемии **(рис. 3)**.

Рисунок 1. Динамика частоты выявления биохимических отклонений у детей с ожирением при длительности стационарного лечения 5–10 дней

Figure 1. Detection rate dynamics of biochemical abnormalities in obese children with a duration of inpatient treatment of 5–10 days

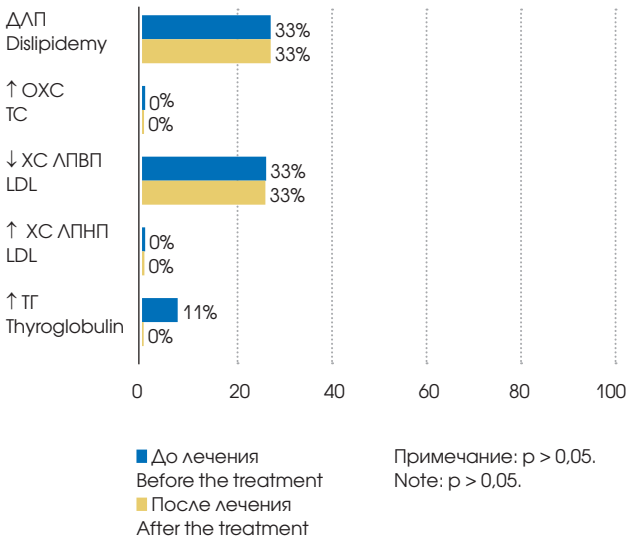


Рисунок 2. Динамика частоты выявления биохимических отклонений у детей с ожирением при длительности стационарного лечения 11–15 дней

Figure 2. Detection rate dynamics of biochemical abnormalities in obese children with a duration of inpatient treatment of 11–15 days

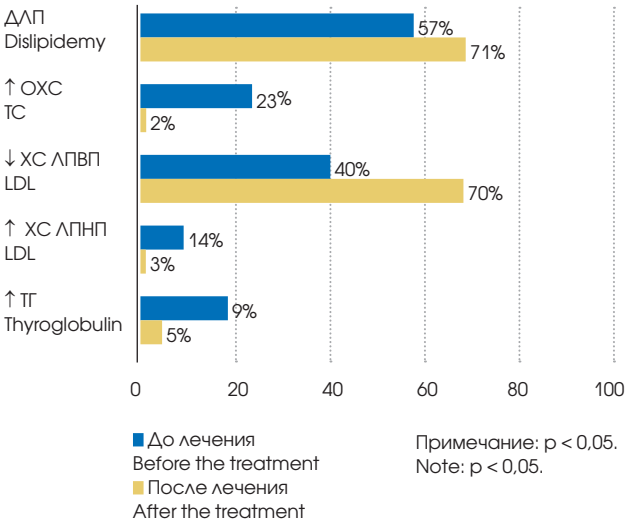
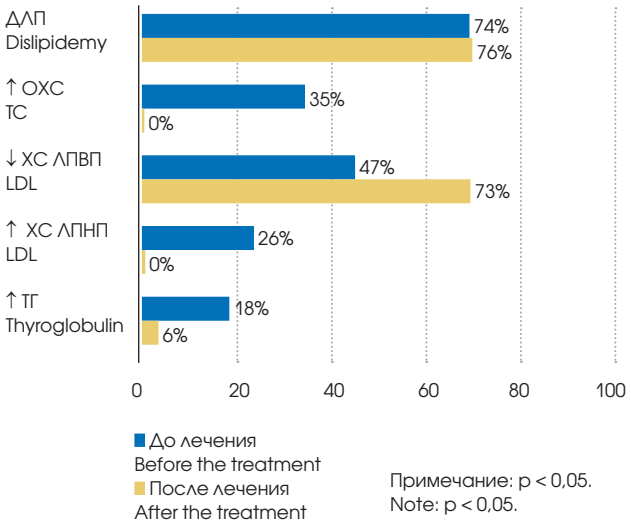


Рисунок 3. Динамика частоты выявления биохимических отклонений у детей с ожирением при длительности стационарного лечения 16–32 дня

Figure 3. Detection rate dynamics of biochemical abnormalities in obese children with a duration of inpatient treatment of 16–32 days



В целом показано, что разная длительность госпитализации характеризуется различной динамикой частоты отклонения биохимических показателей от нормы. Статистически значимые различия частоты выявления биохимических нарушений были обнаружены только со стороны показателей липидного обмена. Частота повышения уровня аминотрансфераз, гиперурикемии и гипергликемии натощак в изучаемых группах существенно не менялась.

Таким образом, сравнительная характеристика эффективности диетотерапии ожирения у детей при различной продолжительности стационарного этапа лечения показала, что статистически значимое снижение антропометрических показателей происходило во всех группах. Процент уменьшения МТ возрастал по мере увеличения длительности госпитализации.

Действие курса лечения на показатели липидного обмена возрастало с увеличением продолжительности стационарного этапа. Наиболее благоприятные изменения липидного профиля отмечены у детей, находившихся в стационаре более 15 дней.

Лечение ожирения у детей представляет сложную задачу для специалистов, поскольку является не ограниченным по времени терапевтическим вмешательством, а длительным процессом, направленным на формирование новых стереотипов образа жизни, включая изменение пищевых привычек, уровня физической активности и коррекцию психологического статуса пациента и его семьи. Необходимость редукции МТ и нормализации метаболических показателей на начальном этапе лечебного процесса требует использования гипокалорийной диеты. Однако для длительного применения в амбулаторных условиях более целесообразно назначение нормокалорийного рациона.

Высокая скорость снижения МТ на стационарном этапе при использовании гипокалорийной диеты у детей, включенных в наше исследование, обусловлена как редукцией ЖМ, так и уменьшением количества ТМ. Такая скорость уменьшения МТ допустима в начале курса лечения (при постоянном медицинском контроле). В амбулаторных условиях снижение МТ должно быть постепенным, не более 1 кг в неделю у подростков в возрасте 12 лет и старше и не более 0,5 кг в месяц у детей 7–11 лет [15].

Уменьшение ОТ, динамика которой оказалась наиболее существенной у обследованных пациентов, свидетельствует о благоприятном исходе стационарного этапа терапии.

Сокращение МСМ следует рассматривать как неблагоприятное последствие быстрой редукции МТ на первом этапе лечения ожирения, приводящее к уменьшению уровня энерготрат покоя, что может вызвать повторное увеличение МТ при возвращении к прежнему рациону питания [16]. Известно, что наиболее активная редукция ЖМ у пациентов с ожирением происходит на фоне рациона с низким содержанием углеводов [17]. Вместе с тем питание обследованных пациентов в условиях стационара характеризовалось пониженным содержанием жиров и исключением простых углеводов. Целесообразность уменьшения квоты углеводов в рационе подтверждается результатами наших исследований, в которых у детей с ожирением часто выявлялись низкая СОУ и повышенная СОЖ [18].

Скорость снижения МТ была максимальной при кратковременной госпитализации и значимо сокращалась при увеличении длительности стационарного лечения. Полученные межгрупповые различия могут быть связаны с интенсивным уменьшением количества жидкости в организме ребенка

в первые дни госпитализации на фоне перехода на диету с физиологическим содержанием хлорида натрия после домашнего рациона с избыточным потреблением поваренной соли. Интересно отметить, что снижение ТМ и ОВО было сопоставимым во всех трех группах, в то время как редукция ЖМ увеличивалась параллельно сроку лечебного курса.

Анализ имеющихся исследовательских работ, посвященных оценке эффективности лечения детей с ожирением, представляет определенные трудности в связи с различными видами вмешательства (коррекция рациона, разные режимы физической активности, рекомендации по изменению стиля жизни, поведенческая терапия) и конечными точками исследования (динамика антропометрических показателей, компонентов состава тела, лабораторных данных), а также по причине их различной длительности. В рандомизированном контролируемом исследовании H. Truby и соавторов (2016) изучалась сравнительная эффективность у пациентов с данной патологией двух диетических режимов: низкоуглеводного (35% углеводов, 30% белка, 35% жиров) и низкожирового (55% углеводов, 20% белка, 25% жиров). Снижение SDS ИМТ в группах через 12 недель соблюдения рекомендаций по питанию было статистически значимым, но не имело межгрупповых различий. Авторы указывают на возможность использования низкожировой диеты у детей и подростков с ожирением [19]. В исследовании A.S. Alberga и соавторов показано, что сочетание физической нагрузки в различных режимах (аэробном, силовом, комбинированном) с умеренно рестриктивной диетой (дефицит энергии — 250 ккал/сутки) приводит к достоверному увеличению количества ТМ, что, однако, не сопровождается повышением ЭТП по данным непрямой калориметрии [20]. Сведения об эффективности кратковременных программ лечения ожирения в условиях стационара в настоящее время единичны в связи с тем, что в большинстве стран дети с этой патологией традиционно лечатся амбулаторно.

Выводы

При стационарном лечении детей с ожирением наблюдалась положительная динамика антропометрических и биохимических показателей нутритивного статуса, значительное снижение количества жировой массы. Наиболее выраженный эффект, проявлявшийся в уменьшении ЖМ тела без значительной редукции безжировых компонентов, значимом улучшении показателей липидного обмена, достигался при длительности терапии в стационаре более 15 койко-дней. Полученные данные позволяют рекомендовать детям с ожирением курс стационарного лечения продолжительностью не менее 16 дней.

Литература/References

1. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015. 136 с. [Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Moscow: Praktika, 2015. 136 p. (In Russ.)].
2. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. Всемирная организация здравоохранения, 2010. 60 с. [Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization, 2010. 60 p. (In Russ.)].
3. Styne B.M., Arslanian, S. A., Connor E.L. et al. Pediatric abesity — assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017; 102 (3): 1–49.
4. Colquitt J.L., Loveman E., O'Malley C. et al. Diet, physical activity, and behavioral interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 3: CD012105. [Electronic source.] URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669248/.
5. Hampl S., Odar Stough C., Poppert Cordts K. et al. Effectiveness of a hospital-based multidisciplinary pediatric weight management program: two-year outcomes of PHIT Kids. Child. Obes. 2016; 12 (1): 20–25.
6. Pugh C.J., Sprung V.S., Jones H. et al. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Int. J. Obes. (Lond.) 2016; 40 (12): 1927–1930.
7. Rifas-Shiman S.L., Taveras E.M., Gortmaker S.L. et al. Two-year follow-up of a primary care-based intervention to prevent and manage childhood obesity: the high five for kids study. Pediatr. Obes. 2016; 12 (3): e24-e27. [Electronic source.] URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6067009/.
8. Verduci E., Lassandro C., Giacchero R. et al. Change in metabolic profile after 1-year nutritional-behavioral intervention in obese children. Nutrients 2015; 7 (12): 10089–99.
9. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук: 14.00.09. Саратов, 2009. 54 с. [Averyanov A.P. Obesity in children and adolescents: authorized summary of candidacy for a Doctorate degree in Medicine: 14.00.09. Saratov, 2009. 54 p. (In Russ.)].
10. Бердышева О.И. Клинико-метаболическая характеристика и оптимизация лечения детей с ожирением пре- и пубертатного возраста: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.08. Екатеринбург, 2012. 27 с. [Berdysheva O.I. Clinical and metabolic characteristics and optimization of treatment of obese children of pre- and pubertal age: authorized summary of candidacy for a Doctorate degree in Medicine: 14.01.08. Yekaterinburg, 2012. 27 p. (In Russ.)].
11. Порядина Г.И. Ожирение у детей: клинико-биохимическое обоснование комплекса реабилитационных мероприятий: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.08. М., 2012. 26 с. [Poryadina G.I. Obesity in children: clinical and biochemical justification of a complex of rehabilitation measures: auth authorized summary of candidacy for a Doctorate degree in Medicine: 14.01.08. M., 2012. 26 p. (In Russ.)].
12. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. Эффективность низкоуглеводной диеты при лечении ожирения у детей-подростков. Вопросы питания 2007; 3 (76): 29–34. [Sorvacheva T.N., Peterkova V.A., Titova L.N. et al. Effectiveness of a low-carbohydrate diet in the treatment of obesity in adolescents. Nutrition Issues 2007; 3 (76): 29–34. (In Russ.)].
13. Шадрин С.А., Бурлуцкая А.В., Статова А.В. Опыт работы школы коррекции и профилактики ожирения у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 1 (96): 194–198. [Shadrin S.A., Burlutskaya A.V., Statova A.V. Experience of the school of correction and prevention of obesity in children. Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky 2017; 1 (96): 194–198. (In Russ.)].
14. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю. и др. Ожирение у подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 216 с. [Stroyev Yu.I., Churilov L.P., Bel'gov A.Yu. et al. Obesity in adolescents. SPb.: ELBI-SPb, 2003. 216 p. (In Russ.)].
15. Fitch A., Fox C., Bauerly K. et al. Prevention and management of obesity for children and adolescents. 2013. [Electronic sourse.] URL: www.icsi.org/_asset/tn5cd5/ObesityChildhood. pdf.
16. Higgins J.A. Resistant starch and energy balance: impact on weight loss and maintenance. Crit.Rev. Food Science Nutr. 2014; 54 (9): 1158–1166.
17. Goss A.M., Chandler-Laney P.C., Ovalle F. et al. Effects of a eucaloric reduced-carbohydrate diet on body composition and fat distribution in women with PCOS. Metabolism 2014; 63 (10): 1257–1264.

18. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г. и др. Характеристика пищевого статуса и основного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы детской диетологии 2013; 4 (11): 6–13. [Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surkov A.G. et al. Characteristics of nutritional status and basal metabolism in children with overweight and obesity. Issues of Pediatric Dietetics 2013; 4 (11): 6–13. (In Russ.)].
19. Truby H.A., Baxter K., Ware R.S. et al. Randomized controlled trial of two different macronutrient profiles on weight, body composition and metabolic parameters in obese adolescents seeking weight loss. PLoS One 2016; 11 (3): e0151787. [Electronic source.] URL: https://www.ncbi.nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC4811557/.
20. Alberga A.S., Prud»homme D., Sigal R.J. et al. Does exercise training affect resting metabolic rate in adolescents with obesity? Appl. Physiology. Nut. Metab. 2017; 42 (1): 15–22.

Вклад авторов. Е.В. Павловская: обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Е.В. Павловская, Т.В. Строкова: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, Н.Н. Таран, И.А. Матинян, А.И. Зубович, М.И. Шавкина: получение данных для анализа.
Authors contributions. E.V. Pavlovskaya: review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing; E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokova: development of research design, editing; E.V. Pavlovskaya, M.E. Bagaeva, N.N. Taran, I.A. Matinyan, A.I. Zubovich, M.I. Shavkina: obtaining data for analysis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 26.02.2021.
Принята к публикации: 03.03.2021.
Article received: 26.02.2021.
Accepted for publication: 03.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Павловская Елена Вячеславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-4505-397X.
Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-0762-0873.
Таран Наталия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0001-9557-387X.
Багаева Мадлена Энверовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-1752-6901.
Зубович Андрей Игоревич, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-2966-5618.
Матинян Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-7049-446X.
Шавкина Мария Игоревна, к.м.н., младший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru.

AUTHORS INFORMATION
Pavlovskaya Elena Vyacheslavovna, PhD, Leading Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-4505-397X.
Strokova Tatyana Viktorovna, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Head of the Department of Gastroenterology and Dietology at Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-0762-0873.
Taran Natalia Nikolaevna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Assistant Professor of the Department of Gastroenterology and Dietetology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0001-9557-387X.
Bagaeva Madlena Enverovna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Assistant Professor of the Department of Gastroenterology and Dietetology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-1752-6901.
Zubovich Andrey Igorevich, PhD, Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-2966-5618.
Matinyan Irina Aleksandrovna, PhD, Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-7049-446X.
Shavkina Maria Igorevna, PhD, Junior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru.