

**STOP  
COVID-19**

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# Педиатрия



Восточная  
Европа

2021, том 9, № 4

Pediatrics. Eastern Europe

International Scientific Journal

2021 Volume 9 Number 4



ISSN 2307-4345 (print)  
ISSN 2414-2204 (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

СОТНИ АЛЛЕРГЕНОВ  
ВЫЗЫВАЮТ

СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ?

ЭРИУС ПРОТИВ!

ПЫЛЬ

ШЕРСТЬ

ПЫЛЬЦА

LMR-CH-20210621-15

Для облегчения симптомов аллергических ринитов, таких как

- зуд и покраснение глаз слезотечение
- чихание зуд и выделения из носа
- зуд неба

**ЭРИУС®**

Дезлоратадин 5 мг  
противоаллергическое средство

связанных с крапивницей, зуд и сыпь

10 таблеток, покрытых оболочкой



РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИНИМАТЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ.

Производитель: Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария.



Основан в 2013 г.

## Беларусь

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь 11.02.2013  
Свидетельство № 1603

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»,  
ГУ «Республиканский  
научно-практический центр "Мать и дитя"»,  
ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»,  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

**Адрес редакции:**  
220049, Минск, ул. Кнорина, 17,  
Республика Беларусь.  
Тел.: +375 (17) 322-16-77, 322-16-78  
e-mail: deti@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Жабинский А.В.  
**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Каулькин С.В.

## Украина

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством юстиции Украины 23.04.2021  
Свидетельство КВ № 24795-14735ПР

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»,  
Национальный университет здравоохранения  
Украины имени П.Л. Шупика

**Адрес редакции:**  
ООО «Профессиональные издания. Украина»  
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г,  
сектор «В», офис 201

**Контакты:**  
Тел.: +38 (096) 851-40-34  
e-mail: admindom@ukr.net

**Отдел рекламы:**  
Тел.: +38 (067) 102-73-64  
e-mail: pi\_info@ukr.net

**Подписка**  
в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс – **00113**  
ведомственный индекс – **001132**

**00113** – единый индекс в электронных каталогах  
«Газеты и журналы» на сайта агентств:  
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),  
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация),  
ГП «Пресса» (Украина),  
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),  
АО «Летувос паштас» (Литва),  
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),  
Фирма «INDEX» (Болгария),  
Kubon&Sagner (Германия)

По вопросам приобретения журнала  
обращайтесь в редакцию в Минске  
и офис издательства в Киеве

Электронная версия журнала доступна  
на сайтах deti.recipe.by, deti.recipe.com.ua,  
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru,  
в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 03.12.2021  
Тираж 1 000 экз. (Беларусь)  
Тираж 6 000 экз. (Украина)  
Заказ №

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.  
Цена свободная

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

**Отпечатано в типографии**

## Беларусь

## Украина

### Главный редактор

Сукало Александр Васильевич,  
академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,  
заведующий 1-й кафедрой детских болезней  
Белорусского государственного медицинского  
университета

### Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф. (Минск)  
Байко С.В., д.м.н., доц. (Минск)  
Беляева Л.М., д.м.н., проф. (Минск)  
Войтович Т.Н., д.м.н., проф. (Минск)  
Парамонова Н.С., д.м.н., проф. (Гродно)  
Прилуцкая В.А., к.м.н., доц. (Минск)  
Солнцева А.В., д.м.н., проф. (Минск)  
Титова Н.Д., д.м.н., доц. (Минск)

### Редакционный совет:

Василевский И.В., д.м.н., проф. (Минск)  
Волчок В.И. (Минск)  
Герасименко М.А., д.м.н., проф. (Минск)  
Гнедько Т.В., к.м.н., доц. (Минск)  
Кувшинников В.А., д.м.н., проф. (Минск)  
Лысенко И.М., д.м.н., проф. (Витебск)  
Максимович Н.А., д.м.н., проф. (Гродно)  
Мараховский К.Ю., к.м.н. (Минск)  
Наумчик И.В., к.м.н. (Минск)  
Романова О.Н., д.м.н., проф. (Минск)  
Улезко Е.А., д.м.н., доц. (Минск)

### Главный редактор

Бекетова Галина Владимировна,  
член-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф., заведующая  
кафедрой детских и подростковых заболеваний  
Национального университета здравоохранения  
Украины имени П.Л. Шупика

### Редакционная коллегия:

Абатуров А.Е., д.м.н., проф. (Днепр)  
Волосовец А.П., член-корр. НАМН Украины,  
д.м.н., проф. (Киев)  
Волоха А.П., д.м.н., проф. (Киев)  
Крамарев С.А., д.м.н., проф. (Киев)  
Кривоустов С.П., д.м.н., проф. (Киев)

### Редакционный совет:

Беляев А.В., д.м.н., проф. (Киев)  
Бережной В.В., д.м.н., проф. (Киев)  
Беран Дж., д.м.н., проф. (Градец-Кралове, Чехия)  
Беш Л.В., д.м.н., проф. (Львов)  
Бондаренко А.В., д.м.н., проф. (Киев)  
Добрянский Д.А., д.м.н., проф. (Львов)  
Жербу Л., д.м.н., проф. (Клермон-Ферран, Франция)  
Знаменская Т.К., член-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев)  
Иванов Д.Д., д.м.н., проф. (Киев)  
Каладзе Н.Н., д.м.н., проф. (Симферополь)  
Квашнина Л.В., д.м.н., проф. (Киев)  
Кевалас Р., д.м.н., проф. (Каунас, Литва)  
Косаковский А.Л., д.м.н., проф. (Киев)  
Крючко Т.А., д.м.н., проф. (Полтава)  
Лаббе А., д.м.н., проф. (Клермон-Ферран, Франция)  
Лапшин В.Ф., д.м.н., проф. (Киев)  
Леженко Г.А., д.м.н., проф. (Запорожье)  
Масальскене Ю., к.м.н., доц. (Каунас, Литва)  
Мозговая Г.П., д.м.н., проф. (Киев)  
Нагорная Н.В., д.м.н., проф. (Донецк)  
Наконечная А., д.м.н., проф. (Ливерпуль, Великобритания)  
Охотникова Е.Н., д.м.н., проф. (Киев)  
Попп М., д. ест. н., проф. (Ноймаркт, Германия)  
Савичук Н.О., д.м.н., проф. (Киев)  
Сенаторова А.С., д.м.н., проф. (Харьков)  
Татарчук Т.Ф., член-корр. НАМН Украины,  
д.м.н., проф. (Киев)  
Третьякова О.С., д.м.н., проф. (Симферополь)  
Цодикова О.А., д.м.н., проф. (Харьков)  
Шадрин О.Г., д.м.н., проф. (Киев)  
Штиерна П., д.м.н., проф. (Стокгольм, Швеция)  
Шунько Е.Е., член-корр. НАМН Украины,  
д.м.н., проф. (Киев)  
Яцковска Т., д.м.н., проф. (Варшава, Польша)

### Рецензируемое издание

Журнал включен в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, РИНЦ.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal

# Pediatrics. Eastern Europe

PEDIATRIJA. VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by  
deti.recipe.com.ua

2021 Volume 9 Number 4

Founded in 2013

## Belarus

**The journal is registered**  
in the Ministry of information  
of the Republic of Belarus 11.02.2013  
Registration certificate No. 1603

**Founders:**  
UE "Professional Editions",  
Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",  
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,  
Belarusian State Medical University

**Address of the editorial office:**  
220049, Minsk, Knorin st., 17,  
Republic of Belarus.  
Phones: +375 (17) 322-16-77, 322-16-78  
e-mail: deti@recipe.by

**Director** Evtushenko L.  
**Deputy editor-in-chief** Zhabinski A.  
**Head of advertising and marketing** Koval M.  
**Technical editor** Kaulkin S.

## Ukraine

**The journal is registered**  
at the Ministry of Justice of Ukraine 23.04.2021  
Registration certificate No. 24795-14735PIF

**Founders:**  
UE "Professional Editions",  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine

**Address of the editorial office:**  
LLC "Professional Editions. Ukraine"  
04116, Kyiv, Starokievskaya st., 10-G,  
sector "B", office 201

**Contacts:**  
Phone: +38 (096) 851-40-34  
e-mail: admindom@ukr.net

**Advertising department:**  
Phone: +38 (067) 102-73-64  
e-mail: pi\_info@ukr.net

**Subscription**  
in the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus)  
individual index – **00113**  
departmental index – **001132**

Index **00113** in the electronic catalogs "Newspapers  
and Magazines" on web-sites of agencies:  
LLC Interpochta-2003 (Russian Federation),  
LLC Informnauka (Russian Federation),  
JSC MK-Periodika (Russian Federation),  
SE Press (Ukraine),  
SE Poshta Moldovey (Moldova),  
JSC Letuvos pashtas (Lithuania),  
LLC Subscription Agency PKS (Latvia),  
INDEX Firm agency (Bulgaria),  
Kubon&Sagner (Germany)

Concerning acquisition of the journal address to the editorial  
office in Minsk and publishing house representation in Kyiv

The electronic version of the journal  
is available on deti.recipe.by, deti.recipe.com.ua,  
on the Scientific electronic library elibrary.ru,  
in the East View database, in the electronic  
library system IPRbooks

Sent for the press: 03.12.2021.  
Circulation is 1 000 copies (Belarus)  
Circulation is 6 000 copies (Ukraine)  
Order No. 2406

The frequency of the journal is 1 time in 3 months.  
The price is not fixed

Format 70×100 1/16. Litho

**Printed** in printing house

© "Pediatrics. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only  
with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021

## Belarus

### Editor-in-Chief

Alexander V. Sukalo,  
Acad. of the NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.,  
head of the 1<sup>st</sup> department of children's diseases of  
the Belarusian State Medical University

### Editorial Board:

Averin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)  
Bayko S., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)  
Belyaeva L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)  
Paramonova N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)  
Prilutskaya V., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)  
Solntseva A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)  
Titova N., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)  
Voitovich T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)

### Editorial Council:

Gerasimenko M., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)  
Gnedko T., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)  
Kuvshinnikov V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)  
Lysenko I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Vitebsk)  
Maksimovich N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)  
Marakhovsky K., Cand. of Med. Sci. (Minsk)  
Naumchik I., Cand. of Med. Sci. (Minsk)  
Romanova O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)  
Ulezko E., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)  
Vasilevsky I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)  
Volchok V. (Minsk)

## Ukraine

### Editor-in-Chief

Galina V. Beketova,  
Assoc. of NAMS of Ukraine, Dr. of Med. Sci., Prof., head of the  
department of paediatric and adolescent diseases of the  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine

### Editorial Board:

Abaturov A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Dnipro)  
Kramarev S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Krivopustov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Volokha A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Volosovets A., Assoc. of NAMS of Ukraine,  
Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)

### Editorial Council:

Belyaev A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Berezhnoy V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Beran J., Dr. of Med. Sci., Prof. (Hradec Králové, Czech Republic)  
Besh L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Lviv)  
Bondarenko A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Dobryansky D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Lviv)  
Gerbaud L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Clermont-Ferrand, France)  
Ivanov D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Jackowska T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Warsawa, Poland)  
Kaladze N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Simferopol)  
Kévalas R., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kaunas, Lithuania)  
Kosakovsky A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Kruchko T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Poltava)  
Kvashnina L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Labbe A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Clermont-Ferrand, France)  
Lapshin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Lezhenko G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Zaporozhye)  
Masalskienė Jū., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kaunas, Lithuania)  
Mozgovaya G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Nagornaya N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Donetsk)  
Nakonechna A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Liverpool, Great Britain)  
Okhotnikova E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Popp M., Dr. Rer. Nat., Prof. (Neumarkt, Germany)  
Savichuk N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Senatorova A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkov)  
Tatarchuk T., Assoc. of NAMS of Ukraine,  
Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Tretjakova O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Simferopol)  
Tsodikova O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkov)  
Shadrin O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Stierna P., Dr. of Med. Sci., Prof. (Stockholm, Sweden)  
Shunko E., Assoc. of NAMS of Ukraine,  
Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)  
Znamenskaya T., Assoc. of NAMS of Ukraine, Dr. of Med. Sci.,  
Prof. (Kyiv)

### Peer-Reviewed Edition

The journal is included in the international scientific databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (HCC board decision of 27.06.2013, protocol № 15/3).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

## COVID-19

Конъюнктивиты у детей и подростков в условиях пандемии COVID-19: что должен знать врач первого контакта? Вопросы и ответы  
*Бекетова Г.В., Витовская О.П.* ..... 500

## Оригинальные исследования

Клинико-молекулярные механизмы родового оксидативного стресса у недоношенных детей  
*Нечитайло Ю.Н., Годованец А.С.* ..... 511

Особенности гемостаза и профилактика геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде  
*Горячко А.Н., Сукало А.В.* ..... 522

Содержание антител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови у недоношенных детей  
*Деялтовская М.Г.* ..... 533

Грелин у новорожденных детей: взаимосвязи с антропометрическими показателями, уровнями лептина, инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулина  
*Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Пискун Т.А., Дашкевич Е.И.* ..... 543

Болезни крови и кроветворных органов у детей Украины: постчернобыльская ретроспектива изменений заболеваемости, распространенности и инвалидности  
*Волосовец А.П., Бекетова Г.В., Кривопустов С.П., Банадыга Н.В., Колоскова Е.К., Волосянко А.Б., Смиян А.И., Волосовец А.А., Карулина Ю.В.* ..... 559

Проблемные вопросы инсулинорезистентности у девочек подросткового возраста с нарушениями индекса массы тела  
*Цодикова О.А., Гарбар Е.Б.* ..... 570

Ожирение и синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья  
*Емельянцева Т.А., Солнцева А.В.* ..... 579

Прогностическое значение градиента температуры в отношении параметров периферической гемодинамики у детей с тяжелыми формами инфекционных заболеваний  
*Евтушенко В.В., Шадрин В.О., Крамарев С.А., Воронов А.А., Кирица Н.С., Каминская Т.Н.* ..... 588

Профилактика заболеваний полости рта у детей старшего школьного возраста путем использования пектинсодержащих безабразивных средств гигиены  
*Рожко Н.М., Гайошко Е.Б., Косенко С.В., Проць Г.Б., Ган Р.З.* ..... 599

## Обзоры. Лекции

Синдром прорезывания зубов у детей: что нужно знать врачу?  
*Бекетова Г.В., Горячева И.П.* ..... 606

Влияние неспецифических факторов защиты на течение острого риносинусита у детей  
*Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева И.П., Вовк В.Н., Савинова Е.Б.* ..... 622

Диагностика и лечение язвенного колита у детей  
*Назаренко О.Н., Кастюкевич Л.И., Горная Н.Н., Василец Ю.Н., Сокол Ю.А.* ..... 634

Маркеры запрограммированной клеточной гибели для диагностики и прогнозирования прогрессирования гломерулпатий у детей: обзор литературы  
*Маховская Т.А., Козыро И.А., Сукало А.В.* ..... 652

## Дискуссионный клуб

Номенклатура ювенильных артритов: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы)  
*Бекетова Г.В., Волосовец А.П., Волосянко А.Б., Рейтмаер М.И., Иванишин Л.Я., Рейтмаер Я.М.* ..... 660

## В помощь врачу

Современные возможности в оптимизации медицинской помощи детям с рекуррентными респираторными инфекционно-воспалительными заболеваниями  
*Колоскова Е.К., Косаковский А.Л., Белоус Т.М., Косаковская И.А., Теслицкий А.К., Романчук Л.И., Ткачук Р.В., Шатец В.А., Бредун О.Ю., Шух Л.А.* ..... 673

Особенности сочетанного течения острого тонзиллита и фарингита у детей с аллергическим ринитом и возможности местной терапии  
*Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Чабанович О.В.* ..... 686

## Академическая школа педиатрии

Лечить или не лечить – вот в чем вопрос, или Кашляй, дитя, на здоровье! ..... 698

Кетонурический синдром у детей: современный подход к диагностике и лечению ..... 703

Острые риносинуситы – актуальная проблема в педиатрической практике. Комментарии профессора А.Л. Косаковского ... 708

**COVID-19**

Conjunctivities in Children and Adolescents in the Conditions of Pandemic COVID-19: What Should the First Contact Doctor Know? Questions and Answers  
*Beketova G., Vitovskaya O.* .....500

**Original Researches**

Clinical and Molecular Mechanisms of Labor Oxidative Stress in Premature Infants  
*Nechytailo Yu., Godovanets O.* ..... 511

Features of Hemostasis and Prevention of Hemorrhagic Disorders in Premature Newborns with Very Low and Extremely Low Body Weight and Congenital Pneumonia in the Neonatal Period  
*Harachka A., Sukalo A.* .....522

Content of Antibodies to Neurospecific Proteins in the Blood Serum of Premature Infants  
*Devlyaltovskaya M.* ..... 533

Ghrelin in Newborns: Relation to Anthropometric Parameters, Leptin, Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin  
*Prylutskaya V., Sukalo A., Piskun T., Dashkevich E.* ..... 543

Blood and Hematopoietic Diseases in Children of Ukraine: Post-Chernobyl Retrospective of Changes in Morbidity, Prevalence and Disability  
*Volosovets O., Beketova G., Kryvopustov S., Banadyha N., Koloskova O., Volosyanko A., Smiyan O., Volosovets A., Karulina Yu.* ..... 559

Problematic Issues of Insulin Resistance in Adolescent Girls with Body Mass Index Disorders  
*Tsodikova O., Harbar K.* .....570

Obesity and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children from the Perspective of the International Classification of Functioning, Disability and Health  
*Yemelyantsava T., Solntsava A.* .....579

Predictive Value of the Temperature Gradient Regarding the Parameters of Peripheral Hemodynamics in Children with Severe Forms of Infectious Diseases  
*Yevtushenko V., Shadrin V., Kramarov S., Voronov A., Kyrystia N., Kaminska T.* .....588

Prevention of Oral Cavity Diseases in Senior School Children with Pectin-Containing Nonabrasive Products of Hygiene  
*Rozhko M., Haioshko O., Kosenko S., Prots' H., Han R.* .....599

**Reviews. Lectures**

Teething Syndrome in Children: What Should Doctor Know?  
*Beketova H., Horiacheva I.* .....606

Influence of Nonspecific Protective Factors on the Course of Acute Rhinosinusitis in Children  
*Beketova G., Soldatova O., Horyacheva I., Vovk V., Savinova E.* ..... 622

Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis in Children  
*Nazarenko O., Kastsiukevich L., Gornaya N., Vasilets Y., Sokol Y.* .....634

Markers of Apoptosis for Diagnosing and Predicting of Progression of Glomerulopathies in Children: Literature Review  
*Makhovskaya T., Kazrya I., Sukalo A.* ..... 652

**Discussion Club**

Nomenclature of Juvenile Arthritis: Past, Present and Future (Literature Review)  
*Beketova G., Volosovets O., Volosyanko A., Raitmeyer M., Ivanyshyn L., Reitmaier Ya.* .....660

**For the Aid to Practitioner**

Modern Opportunities in Optimizing Medical Care for Children with Recurrent Respiratory Inflammatory Diseases  
*Koloskova O., Kosakovskiy A., Bilous T., Kosakivska I., Teslytskyi A., Romanchuk L., Tkachuk R., Shatets V., Bredun O., Shukh L.* .....673

Features of the Combined Course of Acute Tonsillitis and Pharyngitis in Children with Allergic Rhinitis and the Possibility of Local Therapy  
*Marushko Yu., Hyshchak T., Chabanovych O.* ..... 686



Уважаемые коллеги!

Мы живем в сложное, но удивительное время. Сложное – потому что из-за пандемии уже два года находимся в зоне повышенного риска в отношении здоровья – своего, родных, пациентов. Люди ограничены в передвижении, путешествиях, других привычных и приятных действиях. Вместе с тем очевидна и невероятность этого времени. Мы адаптировались, научились по-иному смотреть на жизнь, иначе организовывать события, возможно, больше ценить то, что ранее просто «затерлось» или стало чрезвычайно обыденным.

Но в каких-то делах или событиях мы стали профессионально ближе друг другу, используя ту единственно возможную форму общения, которую сейчас называют онлайн-форматом. Я рада тому, что наши традиционные академические школы педиатрии, которые в допандемическое время ассоциировались с большим событием среди медицинского сообщества и собирали более тысячи участников, продолжают жить и развиваться, но уже с учетом современных реалий.

Например, мартовская VIII Академическая школа педиатрии собрала без малого девять тысяч специалистов! Это оказалось возможным только благодаря онлайн-формату проведения. Равно как и участие в ней спикеров из разных стран мира. Такой же успешной можно назвать и IX Школу, которую без отрыва от работы также «посетило» более восьми тысяч наших коллег. Конечно, трудно заменить личные дружеские встречи форумными в онлайн-формате, но важно ценить то, что делает нашу жизнь наполненной событиями, лучшей, полезной для общества. И для этого мы должны использовать все возможности. Ведь главное, что происходит в процессе большого педиатрического мероприятия, – это обсуждение проблем здоровья детей и поиск их решения. Что может быть важнее в жизни врача? Только сама жизнь – сложная и удивительная!

Главный редактор в Украине  
Бекетова Галина Владимировна



Бекетова Г.В.<sup>1</sup>, Витовская О.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Beketova G.<sup>1</sup>, Vitovskaya O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

# Конъюнктивиты у детей и подростков в условиях пандемии COVID-19: что должен знать врач первого контакта? Вопросы и ответы\*

Conjunctivities in Children and Adolescents in the Conditions  
of Pandemic COVID-19: What Should the First Contact Doctor  
Know? Questions and Answers

---

## Резюме

В педиатрии существует много вопросов, касающихся дифференциации и диагностики офтальмологических заболеваний врачом первого контакта. В статье в форме вопросов и ответов представлена мультидисциплинарная дискуссия педиатра и офтальмолога в отношении анатомо-физиологических подходов к формированию диагнозов, тех состояний, которые сопровождаются симптомом «красного глаза». Авторы обсуждают алгоритмы диагностики, постановки диагноза и современных подходов к лечению синдрома «красного глаза». Представлены клинические критерии острого конъюнктивита различной этиологии. Рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению поражений глаза с использованием местных антибактериальных средств в различных формах выпуска, с разными комбинациями действующих веществ, в том числе препаратов Флоксанекст, Тоброцим-Некст комби и Тоброцим-Некст.

**Ключевые слова:** острый конъюнктивит, дети, синдром «красного глаза», лечение, топические антибактериальные препараты.

---

## Abstract

There are a lot of questions regarding the differentiation and diagnosis of ophthalmic diseases by a doctor of first contact. The article in the form of questions and answers presents a multidisciplinary discussion of a pediatrician and an ophthalmologist in relation to anatomical and physiological approaches to the formation of diagnoses, those conditions that are accompanied by the

---

\* На правах рекламы.

symptom of "red eye". The authors discuss algorithms for diagnosis, and modern approaches to the treatment of red eye syndrome. Clinical criteria for acute conjunctivitis of various etiology are presented. Considered modern approaches to the diagnosis and treatment of eye lesions using local antibacterial agents in various forms of releases, different combinations of active substances, including the drugs Floxanext, Tobrotsim-Next-Combi and Tobrotsim-Next.

**Keywords:** acute conjunctivitis, children, red eye syndrome, treatment, topical antibacterial drugs.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Человечество второй год живет в условиях пандемии нового, ранее неизвестного вируса SARS-Cov-2. За это время разработаны соответствующие правила поведения в социуме, описаны основные клинические формы заболевания и его маркерные симптомы, частота их возникновения, подходы к терапии. Однако вирус мутирует, в мире быстро распространяются новые штаммы (дельта, дельта плюс, каппа, мю, лямбда), а соответственно, меняются клинические проявления заболевания, с поражением не только дыхательных путей, но и сердечно-сосудистой системы, почек, кишечника и глаз.

На сегодня не вызывает сомнения тот факт, что COVID-19 относится к вакциноуправляемым инфекциям. И хотя пока не совсем исследованы тонкие механизмы формирования иммунного ответа при COVID-19, однако в рекордные сроки созданы соответствующие вакцины, и в мире начала активно проводиться широкомасштабная вакцинация как взрослых, так и детей.

Несмотря на пандемию, с наступлением осени отмечается также ежегодное сезонное повышение заболеваемости детей и подростков острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Поэтому актуальной является эффективная профилактика, а также рациональная и безопасная терапия как COVID-19, так и сезонных ОРВИ, которые реализуются на входных воротах инфекции – носо-, рото-, гортаноглотке. Через эти биотопы человек постоянно контактирует с вирусами, бактериями, грибами и их ассоциациями, и поэтому именно здесь имеются мощные лимфоидные структуры (представительство периферической иммунной системы) для осуществления контроля за инфекционными агентами. Лимфоидная ткань тесно связана со слизистой оболочкой носа, ротоглотки, миндалин, являясь частью общей Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT). Одним из ее компонентов также является лимфоидная ткань, ассоциированная с конъюнктивой глаз, – CALT (conjunctival-associated lymphoid tissue). То есть в конъюнктиве глаз есть такие же лимфоидные структуры, как в носу, гортани и миндалинах. Поэтому возникает вопрос: могут ли глаза также быть входными воротами инфекции и что должен знать врач первого контакта, когда к нему обращаются пациенты с конъюнктивитом? Ответы на этот и другие вопросы, а также рекомендации по безопасному лечению конъюнктивитов у детей и подростков предоставили профессор кафедры офтальмологии НМУ имени А.А. Богомольца, заслуженный врач Украины, эксперт МЗ Украины Витовская Оксана Петровна и член-корреспондент НАМН Украины, заслуженный врач Украины, эксперт МЗ Украины, заведующая

кафедрой детских и подростковых заболеваний НУОЗ Украины имени П.Л. Шупика, профессор Бекетова Галина Владимировна.

## ■ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

### **Являются ли глаза, так же как носо- и ротоглотка, входными воротами COVID-19 и других острых респираторных инфекций?**

Да, скорее всего, глаза тоже можно считать входными воротами инфекции.

Без сомнения, орган зрения имеет целый ряд механизмов самозащиты: мигательный рефлекс, веки с ресницами, которые защищают глаза от пыли и ярких лучей. Периодически веки непроизвольно, рефлекторно смыкаются и открываются, равномерно увлажняя поверхность глаза слезной жидкостью, которая содержит лизоцим, лактоферрин, липокалин и другие защитные компоненты. Но в случае, когда количество и качество слезной пленки ухудшается, нарушается ее защитная функция, что облегчает попадание на нее различных патогенных микроорганизмов.

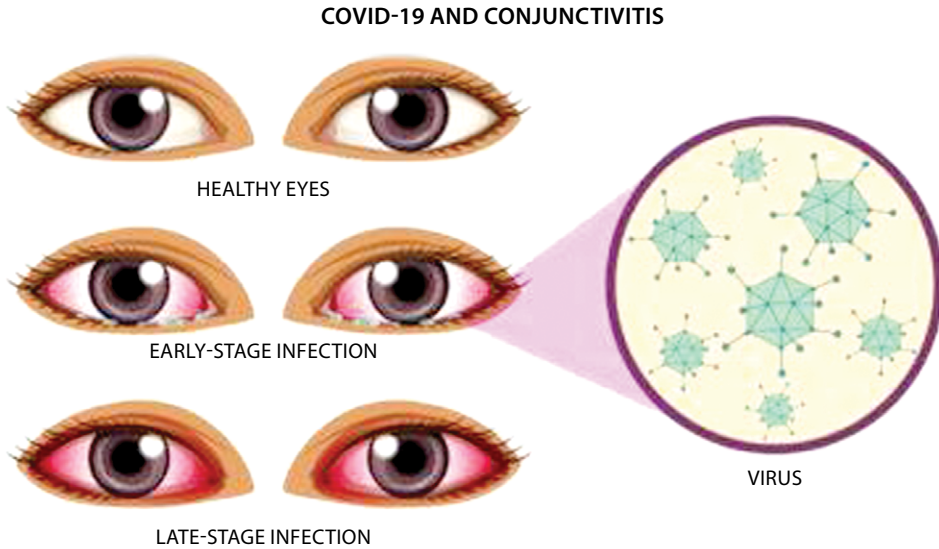
Ранее считалось, что дети в силу своих анатомо-физиологических особенностей будут иметь лишь асимптомное течение COVID-19. Однако недавние исследования показали, что у детей при COVID-19 могут возникать симптомы, подобные болезни Кавасаки, одним из признаков которой является двусторонний конъюнктивит. А сама болезнь стала известна как мультисистемный воспалительный синдром, проявляющийся системным васкулитом и полиорганной недостаточностью.

Согласно исследованиям, опубликованным в Американском журнале офтальмологии, в Нью-Йорке из 570 инфицированных COVID-19 детей (средний возраст 8 лет) у 276 были выявлены те или иные поражения глаз. При этом средняя частота выявления вируса на поверхности глаз у пациентов с COVID-19 составила 3%. В то же время в исследовании в Великобритании выявили значительно меньшую частоту конъюнктивита – только у 0,34% из 13 680 пациентов с COVID-19 [4].

Проведенные систематические обзоры дали возможность сделать вывод, что «...доказательства не только ограниченные, но и спорные» и что глаз «вряд ли будет основным путем передачи COVID-19». Однако советы, которые совпадают в разных обзорах и, безусловно, являются разумными, учитывая существующую неопределенность, – это рекомендация прежде всего медицинским работникам первого контакта, а также офтальмологам носить средства индивидуальной защиты разных форм (включая защиту глаз), особенно при работе с пациентами с подтвержденным COVID-19 [3].

В отчете, опубликованном учеными университета Джона Гопкинса (США), подтверждается, что вирус SARS-CoV-2 может попадать в организм человека через глаза, поскольку глаза содержат белок, который используется вирусом для связывания с клетками, и вирус SARS-CoV-2 закрепляется на рецепторах ангиотензинпревращающего белка (ACE-2) глаз [1].

У 1,1–3% пациентов в Китае среди симптомов COVID-19 был выявлен и синдром «pink eye» / «red eye» с покраснением глаз, слезотечением, отеком. Эти симптомы могут быть редким первым проявлением COVID-19 (рис. 1).



**Рис. 1. Синдром «pink eye» / «red eye» при инфекции COVID-19**

Fig. 1. Pink eye / red eye syndrome in COVID-19 infection

**Действительно ли в условиях пандемии именно очки наиболее надежно защищают человека от инфицирования COVID-19 через слизистую оболочку глаза, а не линзы?**

Известно, что человек непроизвольно прикасается к векам и к таргальной конъюнктиве приблизительно 14 раз в сутки, а также и во время нанесения косметики на лицо.

The American Academy of Optometry, the American Optometric Association, the International Association of Contact Lens Educators опубликовали обновленные рекомендации, которые касаются использования контактных линз во время пандемии:

- в соответствии с рекомендациями CDC, на сегодня отсутствуют убедительные данные в отношении повышенного риска использования контактных линз во время эпидемии по сравнению с очками;
- здоровые пользователи могут продолжать пользоваться контактными линзами;
- отсутствуют научные подтверждения защитной роли очков от вируса;
- пациенты должны мыть руки перед тем, как возьмут контактные линзы;
- необходимо регулярно дезинфицировать и чистить контактные линзы в соответствии с инструкцией;
- при насморке необходимо отказаться от контактных линз до выздоровления [2].

**Как врачу первого контакта расценить симптом покраснения глаза и обозначают ли одно и то же понятия «pink eye», «red eye» и конъюнктивит?**

В зарубежной литературе используется термин «red eye» как вообще синдром покраснения глаза, который может наблюдаться при различных заболеваниях. Термин «pink eye» используют, когда говорят о конъюнктивите – воспалении слизистой оболочки, которая покрывает склеру и внутреннюю поверхность век.

Инфекционные конъюнктивиты разделяют на бактериальные, аллергические и вирусные (рис. 2).

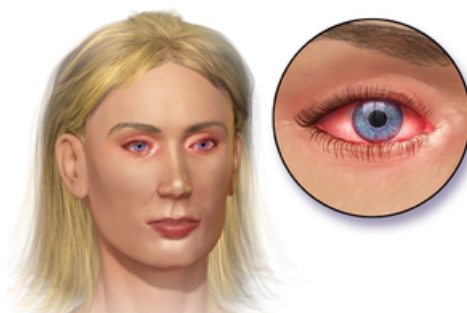
Аллергический конъюнктивит, как правило, является сезонным заболеванием и часто сопровождается аллергическим ринит. К его проявлениям относятся зуд и покраснение глаз, слезотечение, заложенность носа, чихание, першение в горле (рис. 3). В отличие от ОРВИ, эти симптомы не сопровождаются повышением температуры и требуют специфического (противоаллергического) лечения [5].

Вирусный конъюнктивит сопровождает течение ОРВИ, в том числе и COVID-19. Симптомами вирусного поражения глаз являются умеренный отек век, покраснение глаз, значительное слезотечение, жжение,



**Рис. 2. Синдром «красного глаза»**

Fig. 2. Red eye syndrome



**Рис. 3. Аллергический конъюнктивит**

Fig. 3. Allergic conjunctivitis



**Рис. 4. Вирусный конъюнктивит**

Fig. 4. Viral conjunctivitis



**Рис. 5. Бактериальный конъюнктивит**

Fig. 5. Bacterial conjunctivitis

отсутствие гнойных выделений, вовлечение регионарных лимфоузлов, поражение начинается с одного глаза, а затем легко распространяется на второй (рис. 4) [6].

Вирусные инфекции имеют высокую контагиозность. Поэтому очень важно соблюдать санитарно-гигиенические рекомендации (не дотрагиваться до лица и глаз, часто мыть руки, пользоваться индивидуальными средствами ухода за глазами). Специального лечения вирусных конъюнктивитов не существует. Вначале назначают частое, 5–6 раз в сутки, закапывание в глаза слезозаменителей (искусственная слеза). Вмешательство офтальмолога нужно лишь при бурном течении заболевания, чтобы ослабить симптомы, снять значительный отек век и жжение, или при присоединении бактериальной флоры.

Бактериальный конъюнктивит составляет около 67% случаев среди всех конъюнктивитов и имеет такие симптомы:

- значительное количество гнойных выделений из глаз (веки так слипаются, что сложно утром открыть глаза);
- чувство инородного тела в глазах;
- зуд;
- покраснение глаза [7].

Чаще всего бактериальным конъюнктивитом болеют дети, когда бактерии попадают на слизистую оболочку глаза контактным путем (через грязные руки). Контагиозность заболевания минимальная. При своевременном и правильном лечении оно не требует вмешательства офтальмолога. Однако, если в течение двух дней пациенту не стало лучше или симптомы ухудшились (появились боль в глазах и светобоязнь), ребенка надо срочно отправить к офтальмологу, чтобы не пропустить развитие осложнений.

#### **Какие микроорганизмы являются наиболее частыми возбудителями конъюнктивитов у детей?**

Бактериальные конъюнктивиты являются наиболее распространенной формой инфекционных поражений глаза. Весьма часто клиническая картина отягощается сочетанием бактериального конъюнктивита с синдромом сухого глаза, блефароконъюнктивитом. Наиболее частыми возбудителями являются: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Neisseria gonorrhoeae* и атипичные микобактерии.

#### **Имеет ли место эмпирический подход к стартовой антибиотикотерапии инфекций глаз у детей?**

В настоящее время существуют достаточно эффективные методы для идентификации возбудителя (бактериоскопия, культуральный метод, диско-диффузионный метод с использованием стандартных дисков для определения чувствительности микроорганизмов к основным группам антибиотиков), однако микробиологическое исследование не считается необходимым при конъюнктивитах, поскольку этиология большинства случаев инфекций у детей является прогнозируемой и выбор антибиотика проводится эмпирически, с учетом ведущей роли *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Neisseria gonorrhoeae* и атипичных микобактерий.

### **Как правильно выбрать топический антибиотик при бактериальном конъюнктивите и в каких случаях используют системные антибиотики?**

При бактериальных конъюнктивитах, как правило, используют топические антибиотики широкого спектра действия, которые высокоэффективны относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Системное лечение антибиотиками назначают в случае конъюнктивита, обусловленного гонококковой или хламидиозной инфекцией. К сожалению, на сегодня ко многим антибиотикам широкого спектра действия у возбудителей сформировалась устойчивость.

Одним из самых известных исследований по оценке антибиотикорезистентности возбудителей глазных инфекций является TRUST (The Ocular Tracking Resistance in The U.S. Today) [8]. В рамках этого исследования изучалась чувствительность таких патогенов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, к разным группам антибиотиков. Самые высокие показатели активности к большинству возбудителей, кроме MRSA, продемонстрировали фторхинолоны. Данные исследования TRUST получили подтверждение результатами исследования последних лет ARMOR (Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms).

### **Какие есть современные данные в отношении резистентности микроорганизмов к офлоксацину, применяемому в глазных каплях?**

Данные по антибиотикорезистентности микроорганизмов в большинстве случаев приводились в отношении антибиотиков системного действия. Что же касается топических антибиотиков, в частности офлоксацина, то его клиническая эффективность сохраняется даже у патогенов, которые были определены как устойчивые в лабораторных исследованиях (например, *Enterococcus species*). Поскольку максимальные концентрации офлоксацина в плазме крови после закапывания в глаза минимум в 1000 раз меньше, чем после перорального использования его среднетерапевтических доз, то взаимодействия, указанные для системного применения, вообще не являются клинически значимыми и даже не обсуждаются при применении офлоксацина в лекарственной форме глазных капель [10].

### **Какой препарат офлоксацина наиболее целесообразно назначать врачу первого контакта?**

Действительно, сегодня существует много препаратов офлоксацина. Один из них – Флоксанекст, который содержит высокоочищенный офлоксацин европейского производства в удобном для использования флаконе. После закапывания в глаза офлоксацин хорошо проникает в слезную пленку. Средняя концентрация офлоксацина в слезе, измеренная через 4 часа после применения (9,2 мкг/г), была выше, чем минимальная концентрация, необходимая для подавления 90% большинства штаммов микроорганизмов, вызывающих глазные инфекции (MIC90) *in vitro* (2 мкг/г). Это обосновывает целесообразность использования препарата Флоксанекст в практике врача первого контакта и офтальмолога.



**Насколько удобно флакон и точность дозирования важны в лечении глазных инфекций? Как правильно назначать топические антибиотики?**

Доза антибиотика является чрезвычайно важной для достижения терапевтического эффекта. Благодаря уникальной системе капельницы SAVE&DROP объем 1 капли препарата Флоксанекст стандартизирован, не зависит от силы нажатия на флакон и содержит одинаковое количество антибиотика – 0,15 мг офлоксацина. Также предусмотрена двойная защита от протекания – PELD упаковка и герметичный колпачок. Его удобно использовать детям.

Назначать антибиотик следует по стандартной схеме:

- первые 2 дня закапывают в глаза по 1–2 капли каждые 2–4 часа, а затем – 4 раза в сутки;
- продолжительность лечения не должна превышать 10 дней.

**Определяют ли биоэквивалентность антибиотиков для местного использования в лекарственной форме глазных капель / глазных мазей?**

Биоэквивалентность определяется только для лекарственных средств, в том числе и для антибиотиков, которые используются перорально и парентерально, а глазные капли/мази – это лекарственные формы для местного применения.

**Насколько часто возникает синдром сухого глаза при конъюнктивите?**

Увлажнение глаза осуществляется слезами. Слезу вырабатывают в глазу слезная железа и много добавочных желез, которые расположены в толще конъюнктивы. Воспаление конъюнктивы (особенно длительно текущее) практически всегда приводит к нарушению качества и количества слезы и, соответственно, стабильности слезной пленки. А это и есть проявления синдрома сухого глаза. Поэтому вторичный синдром сухого глаза практически всегда сопровождает воспаление конъюнктивы.

**Когда врач первого контакта должен немедленно отправить пациента с конъюнктивитом к офтальмологу?**

Немедленно обращаться к офтальмологу необходимо в случаях, если:

- покраснение глаза и слезотечение сопровождаются ухудшением остроты зрения;
- есть головная боль и боль при надавливании на глазное яблоко;
- возникла тошнота/рвота;
- симптомы при лечении не уменьшаются в течение 2 суток;
- при усилении проявлений воспаления;
- при ощущении инородного тела в глазу;
- при анизокории (разный диаметр зрачков).

Возникновение таких симптомов может свидетельствовать о воспалении роговицы, радужки глаза или о повышении внутриглазного давления.

### **Когда нужно для лечения конъюнктивита использовать капли, а когда мазь?**

Согласно последним рекомендациям UpToDate (2021), в детском возрасте предпочтительно использовать мазь, поскольку дети сразу реагируют плачем на закапывание глаз и антибиотик очень быстро смывается с поверхности глаза. Действующее вещество в мази дольше находится на поверхности глаза и обеспечивает достижение терапевтического эффекта [9]. Мази используют:

- при необходимости длительного лечения (хламидийная, микоплазменная инфекция);
- во время тяжелых инфекционных поражений переднего отдела глаза (кератит, язва роговицы);
- для пациентов младшего возраста;
- при заболеваниях век, мейбомиевых желез (блефарит, мейбومیит, халязион, ячмень).

Когда мы говорим только о топической антибактериальной терапии, то в распоряжении врача есть Тоброцим-Некст глазная мазь, содержащая аминогликозид тобрамицин. Это единственный в Украине тобрамицин в лекарственной форме мази для лечения бактериальных инфекций глаз. Тоброцим-Некст имеет широкий спектр действия в отношении наиболее распространенных возбудителей заболеваний передней стенки глаза, самый большой объем мази, которого достаточно на весь курс лечения. Наличие в составе препарата специально подобранных вспомогательных веществ обеспечивает его высокий профиль безопасности.

### **В каких случаях есть необходимость комбинировать различные препараты (искусственная слеза, противовирусные/антибактериальные средства, глюкокортикоиды) при лечении конъюнктивита и какие препараты вы рекомендуете?**

Для наглядности рассмотрим клинический случай: ребенок М., 6 лет, жалобы на болезненность, покраснение нижнего века правого глаза в течение 10 дней. С такими же жалобами пациент обращался к врачу 6 месяцев назад, соматических заболеваний нет. Мама отмечает, что очень часто краснеют края век обоих глаз. Ребенок плохо видит вдаль. Острота зрения правого глаза – 0,7, острота зрения левого глаза – 0,6. Офтальмолог после осмотра поставил диагноз «халязион нижнего века левого глаза».

В случае халязиона дифференциальный диагноз проводится между конъюнктивитом, блефаритом, аденокарциномой.

Врач должен обратить внимание на то, что, если халязион у ребенка повторяется, это может быть проявлением:

- сахарного диабета;
- неоткорректированных нарушений рефракции (астигматизм, миопия, дальнозоркость);
- дисфункции мейбомиевых желез.

В случае рецидивов халязиона и ячменя обязательно нужно отправить ребенка на консультацию к офтальмологу.

В этом клиническом случае у ребенка был повторный халязион, что обуславливает целесообразность использования препарата

Тоброцим-Некст комби, глазной мази, содержащей комбинацию аминогликозида тобрамицина и глюкокортикоида дексаметазона. Туба содержит наибольший объем мази. Препарат имеет доказанный высокий профиль безопасности за счет наличия вспомогательного вещества – метилгидроксibenзоата с антисептическими и антигрибковыми свойствами, рекомендованного FDA (США). В том случае, если консервативное лечение халязиона неэффективно, показано его оперативное лечение.

### **Каким образом капли удерживаются на поверхности глаза и не смываются слезой?**

Чтобы увеличить длительность контакта капель с поверхностью глаза, в состав препаратов добавляют агенты эластичности, например, гидроксипропилцеллюлозу, которая позволяет:

- повышать вязкость раствора и его мукоадгезию (способность приклеиваться/прилипнуть к конъюнктиве);
- улучшать офтальмологическую биодоступность антибиотика;
- удерживать влагу на поверхности глаза.

Пример таких глазных капель – капли Тоброцим-Некст комби, эффективная комбинация антибиотика тобрамицина, глюкокортикоида дексаметазона и гидроксипропилцеллюлозы в концентрации 2,5 мг/мл.

## **■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Эффективное и безопасное лечение конъюнктивитов у детей возможно при условии, что врачи будут:

- предупреждать родителей, что заразиться ОРВИ, в том числе COVID-19, можно через глаза как входные ворота инфекции;
- начинать лечение вирусного конъюнктивита с использования препаратов искусственной слезы, желательно не содержащих консервантов;
- ответственно относиться к назначению антибиотиков, как системных, так и топических;
- направлять к офтальмологу пациентов с конъюнктивитами, которые длятся более 5 дней и сопровождаются ухудшением общего состояния пациента;
- информировать родителей о необходимости промывать глаза перед использованием топического антибиотика / глюкокортикоида для достижения максимального терапевтического эффекта;
- не назначать топический антибиотик при аллергическом и вирусном конъюнктивите;
- начинать лечение бактериальных конъюнктивитов с использования топических антибиотиков и только по строгим показаниям применять системные антибиотики после консультации с офтальмологом;
- назначать только современные эффективные и безопасные топические средства лечения конъюнктивитов у детей.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн – Бекетова Г.В., Витовская О.П.; написание текста – Бекетова Г.В., Витовская О.П.; редактирование – Бекетова Г.В., Витовская О.П.

**Authors' contribution:** concept and design – Beketova G., Vitovskaya O.; writing – Beketova G., Vitovskaya O.; editing – Beketova G., Vitovskaya O.

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при поддержке «Представительства «Некстфарм ГмбХ» (Австрия).

**Conflict of interest.** The article was prepared with the support of the "Representative Office of Nextpharm GmbH" (Austria).

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2021) *Symptoms of Coronavirus*. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Archived from the original on 4 March 2021. Retrieved 4 March 2021.
2. CDC (12020). *COVID-19 and Your Health*. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 23 January 2021.
3. Available at: <https://www.clspectrum.com/issues/2021/february-2021/covid-19-a-year-in-review-and-the-impact-on-cl-pra#reference-12>
4. Pardhan S. (2020) *BMJ Open Ophth*, 5: e000632. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000632
5. Bielory L., Friedlaender M.H. (2008) Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 28 (1), pp. 43–58. doi: 10.1016/j.jiac.2007.12.005
6. *What is conjunctivitis?* Patient.info. Archived from the original on 30 April 2010. Retrieved 2010-04-06.
7. *Bakterial'nij kon'yunktivit: yak rozpozhati ta yaku taktiku obrati?* [Bacterial conjunctivitis: how to recognize and what tactics to choose?]. Available at: [health-ua.com \(ua\) \(accessed 2020-12-08\)](http://health-ua.com (ua) (accessed 2020-12-08)).
8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419597>
9. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F55299&topicKey=PC%2F6907&search=ophthalmology&rank=66~122&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F55299&topicKey=PC%2F6907&search=ophthalmology&rank=66~122&source=see_link)
10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909673/>

---

Подана/Submitted: 23.11.2021

Принята/Accepted: 29.11.2021

Контакты/Contacts: [docbektova59@gmail.com](mailto:docbektova59@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.001>  
UDC 616-053.32-008.9-07:577.2

Nechytailo Yu., Godovanets O.  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Нечитайло Ю.Н., Годованец А.С.  
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

# Clinical and Molecular Mechanisms of Labor Oxidative Stress in Premature Infants

Клинико-молекулярные механизмы родового оксидативного стресса у недоношенных детей

## Abstract

**Introduction.** Conditions of labor oxidative stress (OS) at birth are accompanied by complex metabolic changes in the infant's body. The balance of the body's free radical oxidation (FRO) system and antioxidant defense system (AODS) is an important condition for adaptation during the transition from intrauterine to extrauterine life. An important factor in postnatal adaptation disorders is insufficient oxygen consumption, so the negative impact of hypoxia is considered as a general dysmetabolic distress syndrome, which results in the development of pathological conditions in the early neonatal period, formation of disorders of physical, neuropsychic development, and formation of somatic pathology in subsequent years of life. To reduce the frequency and severity of complications caused by antenatal hypoxia, it is topical to develop and implement the methods for early diagnosis of imbalance of the free radical oxidation system (FRO) and the antioxidant defense system (AODS) of the body in practice of neonatology. A violation of the ratio of their indicators leads to deterioration of mitochondrial oxidation, as well as to changes in the structure and function of cell membranes. Molecular rearrangement of cell membranes can be both an effective regulatory mechanism for adaptation of the infant's body and an element of damage in severe hypoxia under conditions of morpho-functional immaturity at birth.

**Purpose.** To study the features of the functioning of the FRO and AODS links of the body in premature newborns with severe perinatal pathology based on comprehensive diagnosis and analysis of its components.

**Materials and methods.** A comparative assessment of the indicators of FRO and AODS of the body in premature newborns of two observation groups was carried out, among which group I (experimental) included 38 infants born with gestational age of 32–34 weeks, who had clinical manifestations of severe perinatal pathology; group II included 27 conditionally healthy premature infants with gestational age at birth from 35 to 37 weeks, the indicators of additional examination methods of which served as controls for comparing the results of newborns of the main experimental group. The exclusion criteria were: gestational age at birth – 37 weeks or more, body weight – more than 2500 g, the presence of signs of intrauterine infection and congenital malformations. The features of adaptation of infants after birth and pathological conditions of the early neonatal period were analyzed, taking into account the leading symptoms of diseases. Additional methods of examination of newborns included a complex of indicators of FRO and AODS, namely: the level of Malone aldehyde (MA) and protein oxidative modification (POM) in blood plasma, ceruloplasmin (CP) level, catalase (CT) activity, content of HS groups of red blood cells and blood plasma, activity of glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST), glucose-6-phosphate

dehydrogenase (G6PDH), and glutathione reductase (GR). The examination of infants was carried out in compliance with the basic provisions of human rights and biomedicine. Statistical processing of the obtained data was carried out using the licensed Statistica programs (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5), and MedCalc Software (Version 16.1).

**Results.** The obtained data showed significant differences in adaptation at birth and the development of severe perinatal pathology in premature infants of the observation group, which was accompanied by imbalance of FRO and AODS indicators of the body. Clinical forms of pathology in newborns of the main group were represented by hypoxic-ischemic damage to the central nervous system, haemorrhages and signs of neonatal encephalopathy. The main syndromes were: cerebral depression syndrome, less often – cerebral excitability syndrome, autonomic dysfunction syndrome and convulsive syndrome. The course of diseases in infants was accompanied by stupor or coma, no or reduced response to examination, lack of or weak crying, distal flexion or atony. There was no or significant weakening of the sucking reflex, Moro and Robinson reflexes, decreased or no photoreaction, vertical nystagmus, tremor of the chin and limbs. Severe hemodynamic, respiratory, and gastrointestinal disorders were diagnosed. The imbalance of FRO and AODS indicators of the body in conditions of hypoxia was characterized by a significant increase of the level of MA, POM, probable differences, compared with the control group, in the indicators of CP, CT, HS-groups of blood plasma, the activity of GPx, GST, G6PD and GR.

**Conclusions:**

1. Insufficiency of AODS links with increased FRO activity causes increased sensitivity of premature newborns to hypoxia, reducing the reserve ability to adapt to the conditions of labor OS.
2. The development of severe forms of perinatal pathology in preterm birth is characterized by the increased level of MA and POM, the decrease of CP, CT, the level of HS groups of blood plasma, insufficient enzymatic activity of GPx, GST, G6PDH and GR.

**Keywords:** newborn, premature infant, adaptation, labor oxidative stress, hypoxia, protein oxidative modification, antioxidant defense system.

---

**Резюме**

---

**Введение.** Переход от внутриутробного к внеутробному существованию в условиях родового оксидативного стресса сопровождается сложными метаболическими изменениями в организме новорожденных детей, в том числе активацией прооксидантных и антиоксидантных механизмов. Дефицит кислорода является важным фактором нарушения функционирования и повреждения клеток и тканей, поэтому гипоксию рассматривают как общий энергетический дистресс-синдром, в результате которого возникают нарушения физического и нервно-психического развития детей, развивается патология, которая приводит к снижению качества жизни вследствие резидуальной неврогенной, психической, соматической и опорно-двигательной недостаточности. Для снижения частоты и тяжести осложнений, вызванных антенатальной гипоксией, актуальной является разработка и внедрение в практику неонатологии методов ранней диагностики дисбаланса системы свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) организма, нарушение соотношения показателей которых вызывает изменения молекулярной организации и функции биологических мембран. Структурная перестройка клеточных мембран может быть как эффективным механизмом регуляции при адаптации организма, так и элементом повреждения в условиях стрессовой ситуации.

**Цель.** Изучить особенности показателей СРО и системы АОСЗ в организме недоношенных новорожденных при перинатальной патологии тяжелой степени на основе комплексного исследования некоторых ее компонентов.

**Материалы и методы.** Проведена сравнительная оценка показателей СРО и АОСЗ у недоношенных новорожденных 2 групп наблюдения, среди которых группу исследования составили 38 детей, рожденных при сроке гестации 32–34 недели, имеющих клинические проявления

перинатальной патологии тяжелой степени; группу сравнения составили 27 условно здоровых недоношенных детей, гестационный возраст которых при рождении составлял от 35 до 37 недель. Критериями исключения были: гестационный возраст ребенка 37 полных недель и более, масса тела более 2500 г, наличие признаков внутриутробной инфекции и врожденных пороков развития. Были проанализированы особенности адаптации детей при рождении и патологические состояния раннего неонатального периода с учетом ведущей симптоматики заболеваний. Дополнительные методы исследования включали комплекс показателей СРО и АОСЗ, а именно содержание ОМБ в плазме крови, уровень церулоплазмينا (ЦП), активность каталазы (КТ), содержание HS-групп эритроцитов и плазмы крови, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР). Обследование детей осуществлялось с соблюдением основных положений о правах человека и биомедицине. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием лицензированных программ Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) и MedCalc Software (Version 16.1).

**Результаты.** Полученные данные показали существенные различия адаптации при рождении и развитие тяжелой перинатальной патологии у недоношенных детей, состояние которых сопровождалось дисбалансом показателей СРО и АОСЗ организма. Клинические формы патологии представлены: гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) (42,1%), кровоизлияниями (10,5%), неонатальной энцефалопатией (47,4%); у 25 новорожденных (65,6%) наблюдался синдром церебрального угнетения, у 6 детей (15,8%) – синдром церебральной возбудимости, у 5 детей (13,2%) – синдром вегетативных дисфункций, у 4 детей (10,5%) – судорожный синдром. Клиническое течение заболеваний у новорожденных основной группы наблюдения сопровождалось тяжелыми неврологическими расстройствами, в частности ступором (36,8%) или комой (26,3%), отсутствием (47,4%) или пониженной реакцией на осмотр (76,3%); отсутствием (31,6%) или слабым криком (65,8%); значительно выраженной дистальной флексией (94,7%) или атонией (18,4%). Отмечались отсутствие (63,2%) или значительное ослабление сосательного рефлекса (36,8%), рефлексов Моро (44,7%) и Робинсона (52,6%), снижение (26,3%) или отсутствие фотореакции (10,5%), вертикальный нистагм (31,6%), а также тремор подбородка и конечностей (44,7%). Отмечались выраженные гемодинамические (68,4%), дыхательные (97,4%) и гастроинтестинальные (73,7%) расстройства. Общая оценка неврологического статуса детей данной группы на третьи сутки жизни составила в среднем  $25,5 \pm 0,74$  балла. Дисбаланс показателей СРО и АОСЗ организма в условиях гипоксии при преждевременном рождении характеризовался значительным повышением уровня ОМБ, достоверным снижением, по сравнению с контрольной группой, показателей ЦП, КТ, HS-групп плазмы крови, активности Г6ФДГ, ГП и ГР. Изучение корреляционной зависимости между показателями системы СРО и АОСЗ в группах наблюдения показало увеличение уровня и появление новых, в отличие от контрольной группы, связей в группе недоношенных детей, имевших тяжелые формы перинатальной патологии.

**Выводы.** Дисбаланс звеньев АОСЗ при повышенной активности СРО обуславливает повышенную чувствительность организма недоношенных детей к гипоксии, уменьшая резервные возможности физиологической адаптации организма к условиям родового ОС, сопровождается развитием клинических проявлений дезадаптации, и в наиболее сложных случаях – тяжелых форм перинатальной патологии.

**Ключевые слова:** новорожденный, недоношенный ребенок, адаптация, родовой оксидативный стресс, гипоксия, окислительная модификация белков, система антиоксидантной защиты.

## ■ INTRODUCTION

During the transition from intrauterine to extrauterine existence under conditions of labour oxidative stress (OS), complex metabolic changes occur in the body of newborns, in particular, activation of the free radical oxidation (FRO) system and links of the antioxidant defence system (AODS) [1, 2]. Within a few minutes after birth, the partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ) under physiological conditions increases from 3.3 kPa (25–35 mm Hg) up to 10.5 kPa (80–90 mm Hg). This process usually occurs in full-term infants in about 5 minutes, in premature ones – in 7–8 minutes, which contributes to the formation of independent breathing and the restructuring of blood circulation. Physiologically, oxygen plays a key role in the energy supply of cells and the synthesis of adenosine triphosphate (ATP) during oxidative phosphorylation processes. Oxygen deficiency is an important factor in impaired functioning and damage to cells and tissues, so hypoxia is considered to be a general energy distress syndrome [3, 4]. Pathogenesis of hypoxia is diverse, characterized by complex dynamics, a wide range of multi-organ and functional-metabolic disorders at the molecular, cellular, organ and systemic levels. Numerous research data indicate the development of residual neurogenic, mental, somatic and musculoskeletal insufficiency in infants due to hypoxic damage to the body in the perinatal period in subsequent years of life [5].

The balance of the interaction of pro-oxidant and antioxidant mechanisms in the body of a newborn to a certain extent determines the nature of adaptation to the conditions of extrauterine life. Modern data from clinical and molecular studies indicate that OS, along with the mechanisms of excitotoxicity and inflammation, is one of the leading mechanisms of hypoxic damage to the body, which leads to the formation of functional and chronic pathology in subsequent years of life [10]. Insufficient activity of AODS components plays a significant role in the formation of clinical adaptation problems in premature infants in the early neonatal period. Therefore it is advisable to conduct studies to identify the critical level of indicators that accompany the development of severe clinical manifestations of perinatal pathology in conditions of morphofunctional immaturity at premature birth.

To reduce the frequency and severity of complications caused by hypoxia, it is relevant to develop and implement the methods for early diagnosis of imbalance of FRO and AODS of the body in the practice of neonatology, since a violation of the ratio of their indicators causes changes in the molecular organization and function of biological membranes and insufficient mitochondrial oxidation. Structural rearrangement of cell membranes can be both an effective link in the regulation of adaptive processes, and an element of damage during hypoxia in a stressful situation [6, 7]. The mechanism of AODS is one of the main links of the general adaptation syndrome, which contributes to the constancy of homeostasis of the body under conditions of labour stress, which can be both a physiological phenomenon and cause severe forms of perinatal pathology at premature birth [8, 9]. Aspects of the influence of OS on the formation of short- and long-term adaptation of the body under conditions of hypoxia in prematurely born infants remain insufficiently studied.



## ■ PURPOSE OF THE STUDY

To study the features of the functioning of the FRO and AODS links of the body in premature newborns with severe perinatal pathology based on a comprehensive diagnosis and analysis of its components.

## ■ MATERIALS AND METHODS

To reach the aim, two observation groups were formed. The first group (experimental) included 38 infants born at a gestational age of 32-34 weeks, who were diagnosed with severe perinatal pathology; the second group (comparison group) included 27 conditionally healthy premature babies, whose gestational age was from 35 to 37 weeks, the results of an additional examination served as control ones for comparing data in newborns of the experimental group. The exclusion criteria were: infants with the gestational age of 37 weeks or more, body weight – more than 2500 g, the presence of signs of intrauterine infection and congenital malformations.

The average body weight at birth in infants of group I was  $1821.1 \pm 51.85$  g, body length –  $42.2 \pm 0.33$  cm, head circumference –  $29.7 \pm 0.26$  cm, chest circumference –  $27.6 \pm 0.24$  cm. The average body weight at birth in infants of group II was  $2251.5 \pm 34.14$  g, body length –  $43.7 \pm 0.08$  cm, head circumference –  $29.8 \pm 0.20$  cm, chest circumference –  $27.6 \pm 0.20$  cm. Studies of the correspondence between the indicators of morpho-functional maturity of infants and gestational age at birth were conducted using the Ballard scale and percentile tables. To assess adaptation disorders and the general condition of infants, the method of clinical examination of newborns was used, taking into account the Apgar score at 1 and 5 minutes of life. Clinical monitoring of infants in the neonatal period was carried out following the current recommendations of international and national protocols. The list of diseases of the early neonatal period included the determination of clinical diagnoses according to the ICD-10 revision. In the course of the work, the nature of somatic and obstetric pathology in mothers of the observation groups, as well as the features of the course of pregnancy and labour were studied.

Methods of research of FRO indicators used in the work included: determination of the level of Malonaldehyde (MA) in red blood cells, which is the final product of lipid peroxidation (LPO) by reaction with thiobarbituric acid according to I.F. Meshchishen's method [11] and the indicator of protein oxidative modification (POM) in blood plasma – by reaction with 2,4-Dinitrophenylhydrazine with the formation of hydrazones of the characteristic absorption spectrum [12]. Studies of indicators of AODS of the newborns provided for: the level of ceruloplasmin (CP) by V.G. Kolb's et al. method [13]; catalase activity (CT) using ammonium molybdate by M.A. Koroliuk's et al. method [14]; content of HS-groups of red blood cells and blood plasma by I.F. Meshchishen's et al. method [15]; glutathione peroxidase (GP) activity – by the amount of oxidized glutathione formed from reduced hydrogen peroxide during neutralization in the glutathione peroxidase reaction [16]; glutathione-S-transferase (GST) activity – by spectrophotometric determination of the amount of reduced glutathione conjugate with 1-chloro-2,4-dinitrochlorobenzene, which was formed during the reaction under the action of the enzyme [17]; the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) – by Kornberg and Horecker's method in the modification of Zakhariin [18], and the activity of

glutathione reductase (GR) – in blood hemolysates (1:20) with a decrease in the amount of NADPH [19]. Examination of newborns was carried out using micro procedures using small volumes of blood. Blood sampling was performed in an amount of 1.0 ml from the umbilical vein, with the addition of 0.1 ml (500 units) of heparin diluted with 0.4 ml of 0.9% NaCl in a ratio of 1:4. By centrifugation of heparinized blood at 3000 vol/min plasma was separated, which was frozen in test tubes at 12 °C. The research was conducted during 2013–2015 based on specialized laboratories of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi).

The examination of infants was carried out in compliance with the main provisions of Good Clinical Practice (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of conducting scientific medical research with human participation (1964–2008), Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009 (amended by Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine No. 523 dated 12.07.2012), and approved by the commission on biomedical ethics of Bukovinian State Medical University. Informed consent of the patients' parents was obtained to research after explaining the aim and objectives of the study.

Statistical processing of the obtained data was carried out using licensed Statistica programs (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5), and MedCalc Software (Version 16.1). The procedures, logic and interpretation of the obtained analysis results were based on the main provisions of medical and biological statistics [20, 21]. For the normal distribution of quantities (Shapiro – Wilk test  $>0.05$ ), parametric statistical methods were used to calculate the arithmetic mean (M) and the error of representativeness of the average value (m). Comparison of quantitative indicators with the normal distribution was carried out using the t-criterion.

## ■ RESULTS AND DISCUSSION

The results of assessing the condition of infants on the Apgar score in infants of group I showed severe violations of acute neonatal adaptation at birth. In particular, the score of newborns at the 1<sup>st</sup> minute was  $4.8 \pm 0.20$ , at the 5<sup>th</sup> min –  $6.0 \pm 0.06$ . At the same time, 27 infants (71.1%) were born with an Apgar score of 4–6 at the 1<sup>st</sup> minute of life, 8 infants (21.1%) were born with an Apgar score of 0–3 at the 1<sup>st</sup> minute of life. It should be noted that 9 infants in this group (23.7%) were born with a satisfactory Apgar score at the 1st minute of their life, but during the first 2 days, their condition significantly worsened.

In the first week of life, all infants of group I had signs of respiratory distress. Downes score 1–3 was noted in 10 cases (26.3%), 4–7 – in 22 cases (57.9%), more than 7 – in 6 cases (15.8%). Manifestations of neonatal jaundice were detected in 17 infants (44.7%) of this group, 4 infants (10.5%) had complications with the development of post-resuscitation pneumonia.

Secondary to morpho-functional immaturity, clinical signs of hypoxic damage to the central nervous system were found in all newborns of the main group. In particular, 16 infants (42.1%) had hypoxic-ischemic lesions, 4 infants (10.5%) had haemorrhages, and 18 infants were diagnosed with neonatal encephalopathy (47.4%). At the same time, 25 newborns (65.6%) had cerebral depression syndrome, 6 infants (15.8%) had cerebral excitability

syndrome, 5 infants (13.2%) had autonomic dysfunction syndrome, and 4 infants (10.5%) had the convulsive syndrome. The clinical course of diseases in newborns of this group was characterized by such neurological disorders as stupor – in 14 cases (36.8%) or coma – in 10 cases (26.3%); absence – in 18 newborns (47.4%) or reduced response to examination – in 20 newborns (52.6%); absence of shouting – in 15 newborns (39.5%) or weak cry – in 23 newborns (60.5%); significantly pronounced distal flexion – in 36 newborns (94.7%) or atony – in 2 newborns (5.3%). There was no sucking reflex in 24 cases (63.2%) or a significant weakening of it – in 14 cases (36.8%); lack of Moreau reflex – in 17 cases (44.7%) and Robinson reflex – in 20 cases (52.6%); decrease of photoreaction – in 10 infants (26.3%) or absence of it – in 4 infants (10.5%); vertical nystagmus was identified in 12 newborns (31.6%), large-scale tremor of the chin and limbs – in 17 infants (44.7%). Severe manifestations of hemodynamic disorders were observed in 26 cases (68.4%), respiratory disorders – in 37 cases (97.4%) and gastrointestinal disorders – in 28 cases (73.7%).

Indicators of early neonatal adaptation after birth in infants of group II were satisfactory. The average Apgar score at the 1<sup>st</sup> minute of life was  $6.7 \pm 0.08$ , and at the 5<sup>th</sup> minute –  $7.1 \pm 0.09$ . Newborns in this group showed no signs of clinical dysadaptation after birth and during the early neonatal period. The infants were in the rooming-in and were exclusively breastfed.

Modern data from clinical and molecular studies show that the intensity of OS is one of the pathological links in the formation of severe forms of dysadaptation in the early neonatal period, causing the development of functional and chronic pathology in subsequent years of life. The full functioning of antioxidant defence mechanisms prevents damage to cellular structures during the formation of active oxygen molecules (AOMs) during electron transport in the mitochondrial respiratory chain. Violation of the ratio of prooxidants to antioxidants leads to the intensification of free radical and peroxide reactions with the accumulation of products that damage mitochondrial membranes. In turn, this causes pathological changes in the structure and function of cell membranes of organ systems, which causes severe forms of clinical dysadaptation in newborns when the harmful effects of antenatal and perinatal risk factors are implemented [5, 7, 9].

The synthesis of antioxidant defence enzymes, as well as the regulatory response, can vary both quantitatively and qualitatively, depending on the activity of oxidative action and the individual response of the body, which in particular depends on the morphofunctional maturity of the infant at birth. The antioxidant potential of the fetus is significantly lower than that of older infants and adults. In particular, there is a decrease in the activity of enzymes – inactivators of free radicals and many other components of AODS. Studies show that the activity of AODS enzymes such as GPx, catalase CT, and SOD tends to increase with an increase in the gestational age of a newborn [1, 2, 6, 8].

Studies of the indicators of FRO and AODS of the newborns of the experimental group I showed significant differences relative to the indicators of group II. In particular, the severe condition in infants of this group was accompanied by a significant increase in MA levels –  $34.0 \pm 1.70$  and  $15.3 \pm 0.77$   $\mu\text{mol/l}$  respectively ( $p < 0.05$ ). The POM indicator in newborns of group I was  $105.2 \pm 3.85$  E/g of protein, while the norm in infants of group

II (control) was  $63.4 \pm 1.48$  E/g,  $p < 0.05$ . At the same time, a probable inverse correlation was established between the level of MA ( $r = -0.78$ ,  $p < 0.05$ ) and the intensity of POM and the gestational age of the child ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ). This, in our opinion, confirms the fact that at premature birth there is a more pronounced intensification of the processes of LPO and POM, accompanied by more significant violations of protein functions in the infant's body. According to the references, the POM index is an integral part of many factors that control the synthesis and oxidation of proteins, on the one hand, and the activity of various proteases, on the other. Metal-catalyzed oxidation is crucial in the mechanisms of free radical damage in the body. Any system that forms hydrogen peroxide and reduces  $\text{Fe}^{3+}$  to  $\text{Fe}^{2+}$  or  $\text{Cu}^{2+}$  to  $\text{Cu}^{+}$  can cause selective modification of proteins that have a metal-binding site. Processes that affect cellular levels of  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$  can also be crucial factors in metabolic disorders. Thus, the significant activity of FRO links in the body of newborns at premature birth causes a high risk of destabilization of the phospholipid layer of cell membranes under hypoxia conditions during the implementation of perinatal risk factors [6, 7, 22].

According to our data, the activation of FRO processes in newborns of group I was accompanied by a certain insufficiency of AODS links. The obtained indicators in infants of observation groups are presented in the table.

Comparative analysis of the CP content in the observation groups showed that infants of group I had a significant decrease in the indicator, compared with group II –  $26.7 \pm 1.5$  and  $61.8 \pm 2.87$  E/g of protein ( $p < 0.05$ ), respectively, which indicates insufficient reserve function of this enzyme during premature birth in seriously ill newborns. According to the research data, CP is a universal extracellular "neutralizer" of free radicals (FR). It has superoxide dismutase activity: it restores superoxide radicals in the blood to oxygen and water protecting against damage to the lipid structures of membranes. It can oxidize various substrates, including serotonin, catecholamines, polyamines, and polyphenols; convert  $\text{Fe}^{2+}$  to  $\text{Fe}^{3+}$ . CP acts as a universal extracellular trap of FR and is one of the factors of neuroendocrine regulation and natural defence of the body under hypoxic stress [22, 23].

#### Features of AODS indicators in premature infants with perinatal pathology in comparison with the control group ( $M \pm m$ )

Indicators	Group II (control group), n=27	Group I (study group), n=38
Plasma ceruloplasmin, E/g of protein	$61.8 \pm 2.87$	$26.7 \pm 1.5^*$
Plasma catalase, E/min×g of protein	$5.0 \pm 0.22$	$1.0 \pm 0.12^*$
HS-groups of red blood cells, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ of red blood cell mass	$1.0 \pm 0.04$	$0.8 \pm 0.04$
HS-groups of blood plasma, $\mu\text{mol}/\text{g}$ of protein	$1.4 \pm 0.06$	$0.8 \pm 0.06^*$
Erythrocyte G6PDH, $\mu\text{mol}/\text{min} \times \text{HGB}$	$96.2 \pm 4.81$	$83.7 \pm 4.19^*$
GPx of red blood cells, $\mu\text{mol}/\text{min} \times \text{HGB}$	$5.3 \pm 0.27$	$4.0 \pm 0.10^*$
GR of red blood cells, $\mu\text{mol}/\text{min} \times \text{HGB}$	$6.3 \pm 0.32$	$5.1 \pm 0.26^*$
Plasma ceruloplasmin, E/g of protein	$3.6 \pm 0.18$	$3.6 \pm 0.19$

Note: \* possible differences compared to the control,  $p < 0.05$ .

The activity of CT in the blood serum of newborns of group I also had a significant difference compared to the control group and was  $1.0 \pm 0.12$  and  $5.0 \pm 0.22$  E/min $\times$ g of protein respectively ( $p < 0.05$ ). According to the references, CT is an enzyme involved in the neutralization of the non-radical active oxygen form  $H_2O_2$ , a gem-containing enzyme localized mainly in cell peroxisomes. The large molecular weight of the enzyme prevents its passage through the cell membrane. In the oxidized state, CT can act as a peroxidase, catalyzing the oxidation of alcohols or aldehydes, and also act as a source of active oxygen molecules (AOM) formation itself [6, 10, 22].

An important defence system of the body from FRO products is the system of glutathione and glutathione-dependent enzymes. Having two forms – reduced and oxidized, glutathione is the most important redox system that protects the body from the toxic effects of peroxides, in particular hydrogen peroxide. Data from experimental studies indicate a state of glutathione deficiency under stressful conditions, which occurs with the intensification of LPO and oxidation of protein HS groups [23], which is confirmed by clinical data of our study. Analysis of the obtained data showed a certain tendency to decrease the level of HS groups of red blood cells –  $0.8 \pm 0.04$  and  $1.0 \pm 0.04$   $\mu$ mol/ml of red blood cell mass in groups I and II respectively ( $p > 0.05$ ) and a likely decrease in the level of HS-groups in blood plasma –  $0.8 \pm 0.06$  and  $1.4 \pm 0.06$   $\mu$ mol/g of protein ( $p < 0.05$ ). Insufficient content of HS groups in blood plasma in severe neonatal conditions indicates a decrease in the activity of the glutathione system, which is associated with both insufficient production of reduced glutathione and an increase in its breakdown for FR inactivation. According to the references, the main component of HS groups in blood plasma is HS groups of proteins [2, 6, 23].

Glutathione enzymes GPx and GST are involved in the body's protective functions against the toxic effects of various peroxides, including hydrogen peroxide, in case of hypoxia. The main part of GPx is localized in the cytosol, the other – in the mitochondria. With a decrease in the level of GPx, the body's resistance to oxidative damage decreases, which leads to the development of free radical pathology. Studies have shown that GPx activity is significantly reduced in infants of group I compared to group II –  $83.7 \pm 4.19$  and  $96.2 \pm 4.81$   $\mu$ mol/min $\times$ Hb respectively ( $p < 0.05$ ). Selenium-containing GPx is involved in the neutralization of peroxyxynitrite. The affinity of GPx for  $H_2O_2$  is higher than that of CT, so it works better at low concentrations of hydrogen peroxide while protecting cells from OS caused by very high concentrations of  $H_2O_2$ , a key function that belongs to CT. Noting the functional role of GPx in protecting the body from OS, the enzyme is considered one of the most important components of AODS [5, 22]. The activity of the GST enzyme in the blood plasma of newborns of the main group was also significantly reduced, compared with the activity of the indicator in the comparison group, and, respectively, was  $4.0 \pm 0.10$  and  $5.3 \pm 0.27$   $\mu$ mol/min $\times$ mg of protein ( $p < 0.05$ ). GST is an enzyme located mainly in the cytosol of cells. The main function of GST is to protect cells from LPO products by reducing them, attaching a glutathione molecule to the substrate, or nucleophilic substitution of hydrophobic groups. Thus, this enzyme is a fundamentally important component of AODS, especially in protecting against endogenous metabolites that are formed as a result of OS [23, 24].

Glutathione reduction, according to the references, occurs by oxidation of glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate in the pentose-phosphate cycle, which in turn ensures the formation of NADPH [25, 26]. G6PD and GR are involved in the regeneration of glutathione from the oxidized form to the reduced one. We found a significant decrease in the activity of G6PD at preterm birth in infants of group I compared to group II –  $5.1 \pm 0.26$  and  $6.3 \pm 0.32$   $\mu\text{mol}/\text{min} \times \text{HB}$  ( $p < 0.05$ ), respectively, the activity of GR of red blood cells in severe neonatal conditions did not significantly differ from the control group –  $3.6 \pm 0.19$  and  $3.6 \pm 0.18$   $\mu\text{mol}/\text{min} \times \text{HB}$  ( $p > 0.05$ ). In our opinion, the data obtained indicate the insufficiency of reparative biosynthesis processes, including the mechanisms of the glutathione system and glutathione-dependent enzymes in the body of premature newborns with severe forms of perinatal pathology.

Thus, the results of clinical and laboratory studies of the FRO and AODS systems in premature newborns showed significant changes in indicators that confirm the results of modern experimental studies on the importance of the role of this pathogenetic link in the formation of dysadaptation syndromes and severe perinatal pathology. The study of the possibilities of pharmacological correction of AODS indicators with increased FRO activity in conditions of birth OS and hypoxia secondary to morpho-functional immaturity in premature infants will develop approaches to the treatment of severe forms of perinatal pathology to improve adaptation opportunities in the early neonatal period and prevent the development of long-term consequences of pathology in subsequent years of life.

## ■ CONCLUSIONS

1. Insufficiency of AODS links with increased FRO activity causes increased sensitivity of premature newborns to hypoxia, reducing the reserve ability to adapt to the conditions of labour OS.
2. The development of severe forms of perinatal pathology at preterm birth is characterized by an increased level of MA and POM, a decrease in CP, CT, the level of HS groups of blood plasma, the insufficient enzymatic activity of GPx, GST, G6PDH and GR.

### Prospects for further research

Studying the clinical and molecular aspects of the development of «free radical disease» in premature newborns and finding means of metabolic correction to activate regulatory mechanisms and links of the body's antioxidant defence.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

---

## ■ REFERENCES

1. Disdier C, Stonestreet BS. (2020) Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. *J Neurosci Res*, vol. Jul, no 98(7), pp. 1468–1484. doi: 10.1002/jnr.24590. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060970; PMCID: PMC7242133.
2. Koehn LM, Chen X, Logsdon AF, Lim YP, Stonestreet BS. (2020) Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. *Int. J Mol Sci*, vol. Dec 2, no 21(23), pp. 91–93. doi: 10.3390/ijms21239193. PMID: 33276548; PMCID: PMC7731124.
3. Disdier C, Stonestreet BS. (2020) Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. *J Neurosci Res*, vol. Jul, no 98(7), pp. 1468–1484. doi: 10.1002/jnr.24590. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060970; PMCID: PMC7242133.

4. Tipple TE, Ambalavanan N. (2019) Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. *Clin Perinatol*, vol. Sep, no 46(3), pp. 435–447. doi: 10.1016/j.clp.2019.05.001. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31345539; PMCID: PMC6662609.
5. Edwards AB, Anderton RS, Knuckey NW, Meloni BP. (2018) Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs). *Brain Sci*, vol. Aug 7, no 8(8), p. 147. doi: 10.3390/brainsci8080147. PMID: 30087289; PMCID: PMC6119922.
6. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. (2019) Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med*, vol. Oct, no 142, pp. 61–72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30954546; PMCID: PMC6791125.
7. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. (2019) Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med*, vol. Oct, no 142, pp. 23–31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30954545.
8. Vento M. (2019) Oxidative stress in the perinatal period. *Free Radic Biol Med*, vol. Oct, no 142, pp. 1–2. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.028. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31351951.
9. Lee JW, Davis JM. (2011) Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr*, vol. Apr, no 23(2), pp. 161–6. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283423e51. PMID: 21150443; PMCID: PMC3289059.
10. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. (2017) Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci*, vol. May 8, no 11, p. 78. doi: 10.3389/fncel.2017.00078. PMID: 28533743; PMCID: PMC5420571.
11. Meshyshen I.F. (1998) Metod vyznachennya oksylyuval'noyi modyfikaciyi bilkiv plazmy (syrovatky krvi) [Method for determining oxidative modification of plasma proteins (blood serum)]. *Bukovyns'kyj medychnyj visnyk*, vol. 2, no 1, pp. 156–158.
12. Kolb V.H. *Spravochnyk po klynycheskoj bioximiyi* [Clinical Biochemistry Handbook]. Minsk, 1982, 311 p.
13. Korolyuk M.A. (1988) Metod opredeleniya aktyvnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo*, vol. 1, pp. 6–19.
14. Meshyshen I.F., Hryhoriyeva N.P. (2002) Metod kil'kisnoho vyznachennya HS-hrup u krvi [The method of determining the HS-groups in blood]. *Bukovyns'kyj medychnyj visnyk*, vol.6, no 2, pp. 190–192.
15. Kornberg A., Horecker B.L. (1955) Glucoso-6-P-dehydrogenase. *Method in Enzymmol*, vol. 1, pp. 329–350.
16. Herush I.V., Meshyshen I.F. (1998) Stan hlutationovoyi systemy krvi za umov eksperymental'noho vyrazkovoho urazhennya hastroduodenal'noyi zony ta diyi nastojky exinaceyi purpurovoyoji [The state of the glutathione blood system under the conditions of experimental ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and the action of tincture of Echinacea purpurea]. *Visnyk problem biolohiyi ta medycyny*, vol. 7, pp. 10–15.
17. Vlasova SN, Shabunyna EY, Pereslehyna Ya. (1990) The activity of glutathione-dependent erythrocyte enzymes in chronic liver diseases in children. *Lab. delo*, vol. 8, pp. 19–21.
18. Fletcher R, Fletcher S, Vahner E. (1998) *Klynycheskaya zpydemyolohyya. Osnovi dokazatel'noj medycyny* [Clinical epidemiology. Basics of evidence-based medicine]. Moskva: Medya Sfera, 352 p.
19. Pokrovskiy VY, Bryko NY (2012) *Obshhaya epydemyolohyya s osnovamy dokazatel'noj medycyny* [General epidemiology with the basics of evidence-based medicine]. *Rukovodstvo k praktycheskym zanyatyam: ucheb. posob. 2-e yzd., ysrp. y dopol* [Guide to practical lessons: tutorial, 2<sup>nd</sup> edition, revised and supplemented]. Moskva: GEOTAR-Medya, 496 p.
20. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. (2019) Iron Metabolism and Brain Development in Premature Infants. *Front Physiol*, vol. Apr 25, no 10, p. 463. doi: 10.3389/fphys.2019.00463. PMID: 31105583; PMCID: PMC6494966.
21. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. (2018) Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol Res Nurs*, vol. Oct; no 20(5), pp. 497–512. doi: 10.1177/1099800418791028. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068228; PMCID: PMC6346316.
22. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. (2018) The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev*, vol. Jul 24, pp. 7483062. doi: 10.1155/2018/7483062. PMID: 30140369; PMCID: PMC6081521.
23. Reid GK, Berardinelli AJ, Ray L, Jackson AR, Neish AS, Hansen JM, Denning PW. (2017) Timing of developmental reduction in epithelial glutathione redox potential is associated with increased epithelial proliferation in the immature murine intestine. *Pediatr Res*, vol. Aug, no 82(2), pp. 362–369. doi: 10.1038/pr.2017.49. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28288146; PMCID: PMC5552438.
24. Quispe RL, Jaramillo ML, Galant LS, Engel D, Dafre AL, Teixeira da Rocha JB, Radi R, Farina M, de Bem AF. (2019) Diphenyl diselenide protects neuronal cells against oxidative stress and mitochondrial dysfunction: Involvement of the glutathione-dependent antioxidant system. *Redox Biol*, vol. Jan, no 20, pp. 118–129. doi: 10.1016/j.redox.2018.09.014. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30308475; PMCID: PMC6176650.

Submitted/Подана: 01.03.2021

Accepted/Принята: 22.11.2021

Contacts/Контакты: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua, nechitailo.yuri@bsmu.edu.ua

The article is published in the author's edition.

Горячко А.Н., Сукало А.В.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Harachka A., Sukalo A.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Особенности гемостаза и профилактика геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде

Features of Hemostasis and Prevention of Hemorrhagic Disorders  
in Premature Newborns with Very Low and Extremely Low Body  
Weight and Congenital Pneumonia in the Neonatal Period

---

### Резюме

---

**Введение.** Проведено комплексное обследование 227 новорожденных, находившихся на лечении и выхаживании в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в период с 2017 по 2019 год.

**Цель.** Провести оценку показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза на фоне проводимой антигеморрагической профилактики витаминами группы К у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде.

**Материалы и методы.** Первую исследуемую группу составили 56 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получивших менадион в первые сутки жизни. Во вторую исследуемую группу вошло 57 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получивших фитоменадион в первые сутки жизни. В группу сравнения включили 53 условно здоровых недоношенных детей. В контрольной группе наблюдались 63 здоровых доношенных новорожденных.

**Результаты.** Статистически значимо более низкие значения протромбинового времени и международного нормализованного отношения на фоне высокого протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион, свидетельствовали о более стабильном функционировании системы гемостаза и менее выраженной гипокоагуляции во второй и третьей фазах свертывания крови в неонатальном периоде по сравнению с младенцами, получившими менадион.

**Выводы.** По данным отношения шансов (OR=5,44 (3,93–7,52)) и отношения рисков (RR=1,83 (1,33–2,53)), недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получившие профилактически фитоменадион, имели статистически значимо меньший риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем



недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

**Ключевые слова:** недоношенные, врожденная пневмония, гемостаз, менадион, фитоменадион, внутрижелудочковое кровоизлияние.

---

### Abstract

---

**Introduction.** A comprehensive examination of 227 newborns that were treated and cared for at the State Institution "RSPC "Mother and child" in the period from 2017 to 2019 was conducted.

**Purpose.** To evaluate the parameters of the coagulogram and clinical manifestations of hemostatic disorders on the background of antihemorrhagic prevention with group K vitamins in premature newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia in the neonatal period.

**Materials and methods.** The first study group consisted of 56 newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia, who received menadion in the first day of life. The second study group included 57 newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia, who received phytomenadion on the first day of life. The comparison group included 53 practically healthy premature infants. In the control group 63 healthy full-term newborns were observed.

**Results.** Statistically significantly lower values of prothrombin time and the international normalized ratio on the background of high prothrombin index and fibrinogen in premature newborns treated with phytomenadion indicate a more stable functioning of the hemostatic system and less pronounced hypocoagulation in the second and third phases of blood clotting in the neonatal period if compared to infants treated with menadion.

**Conclusions.** According to the odds ratio (OR=5.44 (3.93–7.52)) and risk ratio (RR=1.83 (1.33–2.53)), preterm infants with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia who received phytomenadion prophylactically had a statistically significantly lower risk of development of severe intraventricular hemorrhages than premature newborns with similar anatomical and physiological parameters, but who received menadion.

**Keywords:** premature newborns, congenital pneumonia, hemostasis, menadion, phytomenadion, intraventricular hemorrhage.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

По результатам многоцентрового исследования, ежегодно у 12 тысяч недоношенных детей в Соединенных Штатах Америки развивается внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) [1]. Благодаря методам ранней диагностики, лечения и профилактики частота ВЖК у детей с очень низкой массой тела снизилась с 40–50% в начале 1980-х гг. до 20% в конце 1980-х гг. Однако в последнее двадцатилетие частота данного поражения головного мозга не имеет тенденции к снижению. У недоношенных детей с экстремально низкой массой тела ВЖК встречается в 45% случаев, приводя к тяжелым нарушениям центральной нервной системы. Таким образом, ВЖК продолжает оставаться серьезной проблемой у недоношенных детей [2].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза на фоне проводимой антигеморрагической профилактики витаминами группы К у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 227 новорожденных, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 год.

Тип исследования – проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Проведено исследование системы гемостаза в пробах венозной крови на 1–2-е, 5–7-е и 19–21-е сутки жизни [3].

Все новорожденные были разделены на четыре группы.

Первую исследуемую группу составили 56 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации  $M_e=28,0$  (27,0–30,5) недели, массой тела  $M_e=1115,0$  (945,0–1400,0) г, длиной тела  $M_e=37,0$  (34,0–40,0) см, окружностью головы  $M_e=26,0$  (25,0–28,0) см, окружностью груди  $M_e=23,0$  (21,5–25,5) см. Детям данной группы в первые сутки жизни была проведена профилактика геморрагических расстройств 1% раствором менадиона натрия бисульфита (витамином К3) в дозе 1 мг/кг внутримышечно однократно.

Во второй исследуемой группе наблюдались 57 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации  $M_e=28,0$  (27,0–29,0) недели с массой тела  $M_e=980,0$  (820,0–1250,0) г, длиной тела  $M_e=36,0$  (33,0–38,0) см, окружностью головы  $M_e=26,0$  (24,0–27,0) см, окружностью груди  $M_e=23,0$  (22,0–25,0) см. Младенцам данной группы в первые сутки жизни для профилактики геморрагических расстройств был введен 1% раствор фитоменадиона (витамин К1) в дозе 1 мг внутривенно однократно.

На 4–5-е сутки 113 новорожденным обеих исследуемых групп для профилактики геморрагических расстройств был введен 1% раствор фитоменадиона (витамин К1) в дозе 1 мг внутривенно однократно.

При оценке показателей физического развития и срока гестации недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп с очень низкой и экстремально низкой массой тела статистически значимых различий не выявлено.

В группу сравнения вошли 53 условно здоровых недоношенных ребенка с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств, родившихся в сроке гестации  $M_e=35,0$  (35,0–36,0) недели, массой тела  $M_e=2300,0$  (2140,0–2400,0) г, длиной тела  $M_e=45,0$

(45,0–47,0) см, окружностью головы  $Me=32,0$  (31,0–33,0) см, окружностью груди  $Me=30,0$  (29,0–32,0) см.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации  $Me=39,0$  (39,0–40,0) недели, массой тела  $Me=3370,0$  (3250,0–3620,0) г, длиной тела  $Me=52,0$  (52,0–53,0) см, окружностью головы  $Me=35,0$  (34,0–36,0) см, окружностью груди  $Me=34,0$  (33,0–34,0) см.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Гемостазиограмма выполнялась на четырехканальном автоматическом коагулометре «ACL 10000», Instrumentation Laboratory (США). Исследование показателей гемостаза в плазме крови проводилось реагентами Hemosil «Normal Control Assayed» (США). Для определения D-димера в сыворотке крови использовался полуавтоматический биохимический анализатор «Clima MC-15» (Испания) турбидиметрическим методом реагентами производителя «P.Z. CORMAY S.A.» (Польша). В гемостазиограмме оценивались показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коэффициента АЧТВ (R), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса по Квику (ПИ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), фибриногена и D-димера.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ) с указанием доверительного интервала ( $\pm 95,5$  ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), критерий Манна – Уитни (U). При сравнении показателя в нескольких независимых группах использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H) и критерий z для множественности сравнения. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), уточняющий критерий с поправкой Йетса ( $\chi^2_{ij}$ ), или точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий – Фишер двусторонний (Fдв). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (OR) или отношения рисков (RR) с доверительным интервалом ( $\pm 95,5\%$  ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [4, 5].

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № M17-002, сроки выполнения – 18.04.2017 – 31.03.2019.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными заболеваниями в первой исследуемой группе у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении были: врожденная пневмония (код МКБ-10 – P23) – у 56 (100,0%) младенцев, бронхолегочная дисплазия (БЛД) (код МКБ-10 – P27.1) – у 24 (42,9%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ-10 – P37, P39), – у 20 (35,7%), врожденный сепсис (код МКБ-10 – P36) – у 4 (7,1%) новорожденных. Во второй исследуемой группе новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении наблюдались: врожденная пневмония – у 57 (100,0%), БЛД – у 37 (64,9%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, – у 27 (47,4%), врожденный сепсис – у 9 (15,8%) младенцев. В группе условно здоровых недоношенных дыхательные расстройства (код МКБ-10 – P22) отмечались у 37 (69,8%), неонатальная желтуха (код МКБ-10 – P59) – у 16 (30,2%) младенцев.

В первой исследуемой группе регистрировались следующие виды геморрагических расстройств: ВЖК I степени наблюдались у 11 (19,6%), II степени – у 9 (16,1%), III степени – у 9 (16,1%) и IV степени – у 4 (7,1%) новорожденных, геморрагический синдром – у 18 (32,1%) младенцев. Во второй исследуемой группе ВЖК I степени отмечались у 25 (43,9%), II степени – у 2 (3,5%), III степени – у 2 (3,5%) и IV степени – у 1 (1,8%) младенца, геморрагический синдром – у 18 (31,6%) новорожденных. В группе условно здоровых новорожденных ВЖК I степени наблюдались у 3 (5,7%) новорожденных, геморрагический синдром – у 3 (5,7%) младенцев.

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных на 1–2-е сутки жизни (табл. 1).

У новорожденных первой и второй исследуемых групп в первые двое суток жизни отмечались статистически значимо более высокие показатели АЧТВ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), коэффициента R ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), ПВ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), МНО ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), ТВ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), D-димера ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) на фоне низких значений ПИ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) и фибриногена ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с данными группы сравнения и группы контроля, что свидетельствовало о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе [6–9].

При сравнении данных у недоношенных новорожденных, получивших менадиона натрия бисульфит, с младенцами, получившими фитоменадион, отмечались статистически значимо более высокие ПВ ( $p = 0,026$ ) и МНО ( $p = 0,025$ ) на фоне низкого значения фибриногена ( $p = 0,005$ ), что свидетельствовало о более выраженных нарушениях во второй и третьей фазах свертывания крови у новорожденных первой исследуемой группы.

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных исследуемых групп на 5–7-е сутки жизни (табл. 2).

К концу раннего неонатального периода статистически значимо более высокие значения АЧТВ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), коэффициента R ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), ПВ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), МНО ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), ТВ ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ), D-димера ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) на фоне низких уровней ПИ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) и фибриногена ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно

Таблица 1

## Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных на 1–2-е сутки жизни, Ме (25%–75%)

Table 1  
Coagulogram indicators in premature newborns on the 1–2 days of life, Me (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с.	49,9 (43,4–58,7)	44,6 (41,5–53,2)	38,2 (36,5–43,5)	32,1 (30,9–33,6)	H=137,6, p<0,001; z <sub>2-4</sub> =4,0, p<0,001; z <sub>2-5</sub> =10,5, p<0,001; z <sub>3-4</sub> =3,1, p=0,012; z <sub>3-5</sub> =9,6, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =6,2, p<0,001
Коэффициент R	1,8 (1,6–2,0)	1,6 (1,5–1,9)	1,4 (1,3–1,6)	1,2 (1,1–1,2)	H=126,5, p<0,001; z <sub>2-4</sub> =3,9, p<0,001; z <sub>2-5</sub> =10,2, p<0,001; z <sub>3-4</sub> =2,8, p=0,027; z <sub>3-5</sub> =9,1, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =6,0, p<0,001
ПВ, с.	21,3 (19,1–23,7)	18,7 (17,2–21,9)	18,5 (17,5–19,6)	16,3 (15,5–17,2)	H=90,6, p<0,001; z <sub>2-3</sub> =2,85, p=0,026; z <sub>2-4</sub> =3,6, p=0,002; z <sub>2-5</sub> =9,2, p<0,001; z <sub>3-5</sub> =6,3, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =5,4, p<0,001
ПИ, %	48,2 (43,0–56,2)	57,3 (45,0–68,3)	64,2 (57,6–68,8)	78,3 (72,2–84,3)	H=114,8, p<0,001; z <sub>2-4</sub> =4,3, p<0,001; z <sub>2-5</sub> =10,2, p<0,001; z <sub>3-5</sub> =7,6, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =5,7, p<0,001
МНО	1,7 (1,5–2,0)	1,5 (1,3–1,8)	1,4 (1,3–1,5)	1,3 (1,2–1,3)	H=90,6, p<0,001; z <sub>2-3</sub> =2,9, p=0,025; z <sub>2-4</sub> =5,0, p<0,001; z <sub>2-5</sub> =9,2, p<0,001; z <sub>3-5</sub> =6,3, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =3,9, p<0,001
ТВ, с.	27,5 (23,5–31,1)	25,9 (22,0–30,0)	22,5 (21,0–23,9)	17,4 (16,7–18,9)	H=124,7, p<0,001; z <sub>2-4</sub> =3,8, p<0,001; z <sub>2-5</sub> =10,1, p<0,001; z <sub>3-4</sub> =2,7, p=0,042; z <sub>3-5</sub> =8,9, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =6,0, p<0,001
Фибриноген, г/л	1,8 (1,5–2,1)	2,1 (1,4–4,8)	2,7 (2,3–3,1)	3,5 (3,2–3,9)	H=88,6, p<0,001; z <sub>2-3</sub> =3,3, p=0,005; z <sub>2-4</sub> =4,7, p<0,001; z <sub>2-5</sub> =9,2, p<0,001; z <sub>3-5</sub> =5,8, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =4,3, p<0,001
D-димер, мкг/мл	4,2 (2,4–6,2)	3,7 (1,7–6,8)	1,5 (1,2–1,9)	0,3 (0,0–0,6)	H=154,2, p<0,001; z <sub>2-4</sub> =4,7, p<0,001; z <sub>2-5</sub> =10,9, p<0,001; z <sub>3-4</sub> =4,0, p<0,001; z <sub>3-5</sub> =10,3, p<0,001; z <sub>4-5</sub> =6,0, p<0,001

**Таблица 2**

**Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных исследуемых групп на 5–7-е сутки жизни, Me (25%–75%)**

**Table 2**  
**Coagulogram indicators in premature newborns of study groups on the 5–7 days of life, Me (25%–75%)**

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с.	42,7 (39,5–47,1)	41,6 (36,5–46,2)	34,7 (33,5–35,9)	30,1 (28,7–30,7)	H=161,5, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =5,8, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =11,5, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =4,2, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =10,0, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =5,4, p<0,001
Коэффициент R	1,6 (1,4–1,7)	1,5 (1,3–1,7)	1,3 (1,2–1,3)	1,1 (1,0–1,1)	H=157,8, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =6,0, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =11,5, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =4,1, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =9,6, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =5,2, p<0,001
ПВ, с.	19,7 (17,5–22,4)	17,0 (15,9–18,7)	16,7 (16,0–17,4)	14,7 (13,8–15,5)	H=108,3, p<0,001; Z <sub>2-3</sub> =3,0, p=0,014; Z <sub>2-4</sub> =4,2, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =10,1, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =7,0, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =5,6, p<0,001
ПИ, %	63,3 (55,2–68,2)	73,8 (61,8–81,5)	77,9 (72,7–84,5)	94,6 (87,9–101,2)	H=125,0, p<0,001; Z <sub>2-3</sub> =2,7, p=0,042; Z <sub>2-4</sub> =4,9, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =10,7, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =7,9, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =5,5, p<0,001
МНО	1,5 (1,4–1,7)	1,3 (1,2–1,5)	1,2 (1,1–1,2)	1,1 (1,1–1,2)	H=117,2, p<0,001; Z <sub>2-3</sub> =3,8, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =6,3, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =10,5, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =6,7, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =3,8, p<0,001
ТВ, с.	24,7 (22,4–28,2)	23,7 (20,5–26,1)	19,6 (18,6–21,3)	15,9 (14,9–16,9)	H=151,0, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =5,1, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =11,2, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =3,6, p=0,002; Z <sub>3-5</sub> =9,7, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =5,8, p<0,001
Фибриноген, г/л	2,5 (2,1–3,0)	3,3 (2,5–4,5)	3,3 (3,0–3,6)	4,3 (4,0–4,7)	H=111,0, p<0,001; Z <sub>2-3</sub> =4,6, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =3,7, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =10,4, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =5,7, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =6,4, p<0,001
D-димер, мкг/мл	2,7 (2,2–3,2)	2,2 (1,7–3,5)	0,8 (0,6–1,2)	0,0 (0,0–0,0)	H=173,6, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =5,7, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =11,4, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =4,9, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =10,7, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =5,5, p<0,001

Таблица 3

Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных исследуемых групп на 19–21-е сутки жизни, Ме (25%–75%)

Table 3

Coagulogram indicators in premature newborns of study groups on the 19–21 days of life, Me (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с.	37,2 (35,2–41,2)	36,1 (34,1–40,5)	31,3 (30,5–32,2)	29,3 (27,6–31,0)	H=132,6, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =8,1, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =9,3, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =6,8, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =8,1, p<0,001
Коэффициент R	1,3 (1,3–1,5)	1,3 (1,2–1,5)	1,1 (1,1–1,2)	1,1 (1,0–1,1)	H=127,7, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =8,3, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =8,8, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =7,0, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =7,7, p<0,001
ПВ, с.	17,8 (16,8–19,2)	15,7 (14,9–17,1)	15,4 (14,5–16,5)	14,2 (13,5–15,2)	H=80,2, p<0,001; Z <sub>2-3</sub> =4,7, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =6,3, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =8,5, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =4,4, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =2,8, p=0,03
ПИ, %	73,1 (69,0–78,5)	83,9 (76,2–91,3)	92,3 (87,4–96,6)	96,8 (93,6–100,1)	H=109,8, p<0,001; Z <sub>2-3</sub> =3,7, p=0,001; Z <sub>2-4</sub> =7,8, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =9,4, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =4,1, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =6,1, p<0,001
МНО	1,3 (1,2–1,4)	1,2 (1,1–1,3)	1,1 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,1)	H=105,2, p<0,001; Z <sub>2-3</sub> =3,9, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =8,8, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =8,2, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =5,0, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =4,7, p<0,001
ТВ, с.	22,2 (21,0–24,5)	21,7 (19,6–23,4)	17,3 (16,3–18,4)	16,0 (15,2–16,9)	H=126,3, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =7,6, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =9,2, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =6,5, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =8,1, p<0,001
Фибриноген, г/л	3,0 (2,8–3,3)	3,2 (2,9–3,5)	3,9 (3,4–4,3)	4,5 (4,1–4,8)	H=104,8, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =6,1, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =9,1, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =4,7, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =7,9, p<0,001; Z <sub>4-5</sub> =3,6, p=0,002
D-димер, мкг/мл	1,1 (0,8–1,2)	1,1 (0,7–1,5)	0,1 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,0)	H=123,8, p<0,001; Z <sub>2-4</sub> =6,7, p<0,001; Z <sub>2-5</sub> =8,6, p<0,001; Z <sub>3-4</sub> =6,7, p<0,001; Z <sub>3-5</sub> =8,6, p<0,001

наблюдались у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией исследуемых групп по сравнению с данными коагулограмм условно здоровых недоношенных и группы контроля, что свидетельствует о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе.

При сравнении показателей коагулограммы первой и второй исследуемых групп отмечались статистически значимо более высокие значения ПВ ( $p=0,014$ ) и МНО ( $p<0,001$ ) на фоне низких значений ПИ ( $p=0,042$ ) и фибриногена ( $p<0,001$ ), что свидетельствовало о более выраженном нарушении гемостаза во 2-й и 3-й фазах свертывания крови у недоношенных новорожденных, получивших менадион [6–9].

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных на 19–21-е сутки жизни (табл. 3).

Статистически более высокие значения АЧТВ ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), коэффициента R ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), ПВ ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), МНО ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), ТВ ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), D-димера ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) на фоне низких значений ПИ ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) и фибриногена ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) соответственно отмечались у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией по сравнению с данными группы сравнения и группы контроля, что указывало на сохраняющуюся гипокоагуляцию во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз к концу неонатального периода. Сохраняющиеся статистически значимые различия ПВ ( $p<0,001$ ), МНО ( $p<0,001$ ) и ПИ ( $p=0,001$ ) между новорожденными исследуемых групп свидетельствовали о менее выраженных изменениях во второй фазе

**Таблица 4**

**Анализ частоты развития геморрагических осложнений у недоношенных новорожденных в исследуемых группах и группе сравнения, абс. (%)**

**Table 4**  
Analysis of the frequency of hemorrhagic complications in premature newborns in study groups and the comparison group, abs. (%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Статистическая значимость различий	OR ( $\pm 95,5\%$ ДИ)
1	2	3	4	5	6
ВЖК (всего)	33 (58,9)	30 (52,6)	3 (5,7)	$F_{дв_{2-4}}=0,32$ , $p<0,001$ ; $F_{дв_{3-4}}=0,26$ , $p<0,001$	$OR_{2-4}=23,91$ (16,81–34,00), $OR_{3-4}=18,52$ (13,41–25,56)
I–II степень	20 (35,7)	27 (47,4)	3 (5,7)	$F_{дв_{2-4}}=0,14$ , $p<0,001$ ; $F_{дв_{3-4}}=0,22$ , $p<0,001$	$OR_{2-4}=9,26$ (6,89–12,43), $OR_{3-4}=15,00$ (11,03–20,38)
III–IV степень	13 (23,2)	3 (5,3)	0 (0,0)	$F_{2-3}=0,07$ , $p=0,006$	$OR_{2-3}=5,44$ (3,93–7,52), $RR_{2-3}=1,83$ (1,33–2,53)
Геморрагические расстройства	18 (32,1)	18 (31,6)	3 (5,7)	$F_{дв_{2-4}}=0,11$ , $p<0,001$ ; $F_{дв_{3-4}}=0,11$ , $p<0,001$	$OR_{2-4}=7,89$ (5,87–10,62), $OR_{3-4}=7,69$ (5,74–10,31)



свертывания крови у недоношенных младенцев, получивших фитоменадион [6–9].

Проведен сравнительный анализ частоты развития геморрагических осложнений у недоношенных новорожденных (табл. 4).

По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний как в общем количестве (OR=23,91 (16,81–34,00), OR=18,52 (13,41–25,56)), так и I–II степени (OR=9,26 (6,89–12,43), OR=15,00 (11,03–20,38)) у недоношенных новорожденных исследуемых групп была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. Частота ВЖК III–IV степени, которые являются основной причиной смертности и тяжелых поражений ЦНС [6–8], у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получивших фитоменадион в первые сутки после рождения, была статистически значимо ниже (OR=5,44 (3,93–7,52)), чем у младенцев, получивших менадион в аналогичный период времени. ВЖК III–IV степени у условно здоровых новорожденных не регистрировались.

По результатам отношения рисков недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получившие профилактически фитоменадион, имели статистически значимо меньший (RR=1,83 (1,33–2,53)) риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

Геморрагические расстройства у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела обеих групп встречались статистически значимо чаще (OR=7,89 (5,87–10,62), OR=7,69 (5,74–10,31)), чем у новорожденных группы сравнения, без статистически значимых различий между первой и второй исследуемыми группами.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Статистически значимо более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени и D-димера на фоне низких значений протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп по сравнению с данными коагулограмм группы сравнения и группы контроля свидетельствовали о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе в неонатальном периоде, что указывает на необходимость контроля гемостаза и проведения профилактической антигеморрагической терапии у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией на первом месяце жизни.
2. Статистически значимо более низкие значения протромбинового времени и международного нормализованного отношения на фоне высокого протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион, свидетельствовали о более стабильном функционировании системы гемостаза и менее выраженной гипокоагуляции во второй и третьей фазах свертывания крови в неонатальном периоде по сравнению с младенцами, получившими менадион.

3. По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний и геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. При этом доля внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени у недоношенных новорожденных второй исследуемой группы, получивших фитоменадион, была статистически значимо меньше, чем у младенцев первой исследуемой группы, получивших менадион.
4. По результатам отношения рисков недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получившие профилактически фитоменадион, имели статистически значимо меньший риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование – Сукало А.В.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Горячко А.Н.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, editing – Sukalo A.; concept and design of the study, collection of material, processing, text writing – Harachka A.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heuchan A.M., Evans N., Henderson Smart D.J., Simpson J.M. (2002) Perinatal risk factors for major intraventricular hemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995–97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 86, pp. 86–90. doi: 10.1136/fn.86.2.F86.
2. Ballabh P. (2010) Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*, vol. 67, no 1, pp. 1–8. doi: 10.1203/PRD.0b013e3181c1b176.
3. Dmitriev V.V. (2017) *Prakticheskiye voprosy klinicheskoy koagulologii* [Practical issues of clinical coagulology]. Minsk: Belarusskaya navuka. (in Russian)
4. Lang T.A. (2011) *Kak opisat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzentov* [How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors and reviewers]. M.: Practical Medicine. (in Russian)
5. Rebrova O.Y. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. M.: MediaSfera. (in Russian)
6. Ministry of health of Republic of Belarus (2011) *Ob utverzhenii klinicheskikh protokolov diagnostiki, reanimatsii i intensivnoi terapii v neonatologii: prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus' № 81* [On approval of clinical protocols for diagnosis, resuscitation and intensive care in neonatology: order of the Ministry of health of Republic of Belarus No. 81]. Minsk, MHRB. (in Russian)
7. Shabalov N.P. (2017) *Detskie bolezni* [Pediatric diseases]. Saint-Petersburg: SPB. (in Russian)
8. Zubovskaya E.T. (2019) *Kliniko-laboratornye pokazateli (referentnye intervaly): posobie dlya vrachei* [Clinical and laboratory indicators (reference intervals): a guide for doctors]. Minsk: BGUFC. (in Russian)
9. Volodin N.N., Mukhina J.G. (ed.) (2011) *Detskie bolezni* [Pediatric diseases]. Moscow: Dynastia. (in Russian)

---

Подана/Submitted: 25.03.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: goryachko1966@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.003>  
УДК 616-097.3:616.153.961-053.32

Девялтовская М.Г.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Devyaltovskaya M.

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

## Содержание антител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови у недоношенных детей

Content of Antibodies to Neurospecific Proteins in the Blood Serum of Premature Infants

### Резюме

**Цель.** Оценить содержание идиотипических и антиидиотипических антител к белку S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина, фактору роста нервов в сыворотке крови у недоношенных младенцев первого года жизни с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы.

**Материалы и методы.** Обследованы 66 недоношенных младенцев первого года жизни с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы: 37 пациентов, у которых сформировался детский церебральный паралич (основная группа), и 28 недоношенных детей с благоприятным психоневрологическим исходом (группа сравнения). Проведено исследование содержания антител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина, фактору роста нервов в сыворотке крови.

**Результаты.** У детей основной группы относительно младенцев группы сравнения выявлены достоверно более высокие уровни идиотипических и антиидиотипических аутоантител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина ( $p=0,001$ ) и существенно более низкие концентрации идиотипических и антиидиотипических аутоантител к фактору роста нервов ( $p=0,001$ ). У недоношенных детей, у которых сформировался детский церебральный паралич, не наблюдалось повышения уровней идиотипических и антиидиотипических аутоантител к фактору роста нервов.

**Выводы.** Повышение уровней идиотипических и антиидиотипических аутоантител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина в сыворотке крови при отсутствии компенсаторной реакции в виде активации фактора роста нервов приводит к повреждению нервной ткани, структурным изменениям в веществе головного мозга и рассматривается как один из главных механизмов формирования детского церебрального паралича.

**Ключевые слова:** антитела, белок S100, глиофибрилярный кислый белок, дети, детский церебральный паралич, недоношенность, основной белок миелина, фактор роста нервов.

### Abstract

**Purpose.** To assess the content of idiotypic and anti-idiotypic antibodies to protein S100, glyofibrillar acidic protein, basic myelin protein, nerve growth factor in blood serum in premature infants of the first year of life with pre- and perinatal lesions of the central nervous system.

**Materials and methods.** We examined 66 premature infants in the first year of life with pre- and perinatal lesions of the central nervous system: 37 patients who developed cerebral palsy (main group) and 28 premature infants with a favorable neuropsychiatric outcome (comparison group). The study of the content of antibodies to proteins S100, glyofibrillar acidic protein, basic myelin protein, nerve growth factor in blood serum was carried out.

**Results.** In children of the main group relative to infants in the comparison group, significantly higher levels of idiotypic and anti-idiotypic autoantibodies to S100 proteins, glyofibrillar acidic protein, myelin basic protein ( $p=0.001$ ), and significantly lower concentrations of idiotypic and anti-idiotypic autoantibodies to the nerve growth factor ( $p=0.001$ ) were revealed. In premature infants who developed cerebral palsy, there was no increase of the levels of idiotypic and anti-idiotypic autoantibodies to the nerve growth factor.

**Conclusions.** Increase of the levels of idiotypic and anti-idiotypic autoantibodies to proteins S100, glyofibrillar acidic protein, basic myelin protein in blood serum in the absence of compensatory reaction in the form of activation of the nerve growth factor leads to damage to nervous tissue, structural changes in the brain substance and is considered as one of the main mechanisms of formation of infantile cerebral palsy.

**Keywords:** antibodies, S100 protein, glyofibrillar acidic protein, children, infantile cerebral palsy, prematurity, myelin basic protein, nerve growth factor.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич относится к основным заболеваниям нервной системы, приводящим к инвалидности. Имеется единая концепция этиологии и патогенеза детского церебрального паралича, основанная на трактовке аутоиммунных механизмов развития указанного заболевания [1]. Образование избыточного количества аутоантител к нейроспецифическим белкам является одним из звеньев патогенеза детского церебрального паралича [1]. Установлено, что 19% детей, родившихся с весом менее 1500 граммов, страдают детским церебральным параличом [2]. Общеизвестно, что недоношенные дети, в первую очередь родившиеся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в течение первого года жизни имеют особенности иммунологической реактивности [3, 4]. Вопросам психоневрологических нарушений и детского церебрального паралича у недоношенных детей посвящено достаточно большое количество работ [5–8]. Однако впервые мы осуществили определение содержания аутоантител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови у младенцев, родившихся преждевременно, для верификации деструктивных процессов в веществе головного мозга.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить содержание идиотипических и антиидиотипических антител к белку S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина, фактору роста нервов в сыворотке крови у недоношенных младенцев первого года жизни с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 66 недоношенных младенцев первого года жизни с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы. Дети распределены на две группы. Основную группу составили 37 недоношенных младенцев, у которых сформировался детский церебральный паралич (ДЦП). Группа сравнения состояла из 28 недоношенных младенцев с благоприятным психоневрологическим исходом.

Иммуноферментный метод применялся для исследования содержания антител к следующим белкам нервной ткани: S100 – растворимому кальцийсвязывающему белку; глиофибрилярному кислому белку (GFAP); основному белку миелина (ОБМ); фактору роста нервов (ФРН). Исследование антител к белкам нервной ткани S100, GFAP, ОБМ и ФРН проводилось на иммуноферментном анализаторе Тесап (Швейцария) с использованием набора реагентов для полуколичественного определения антител к нейроантигенам в сыворотке крови «ИФА-НЕЙРО-АТ» [9]. Набор «ИФА-НЕЙРО-АТ» предназначен для полуколичественного определения содержания в сыворотке крови идиотипических антител (АТ1) и антиидиотипических антител (АТ2) к белкам нервной ткани S100, GFAP, ОБМ, ФРН. Границы физиологического уровня определяемых идиотипических антител и антиидиотипических антител (АТ1 и АТ2) в усл. ед. для детей до 2 лет представлены в табл. 1 [9].

Соотношение АТ1/АТ2 для антител с направленностью к каждому из перечисленных выше белков в норме находилось в диапазоне 0,8–1,2 [9].

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы Statistica 8.0 (лицензия № STA 862D175437Q), пакета прикладной программы Microsoft Excel Office 2010 (лицензия № 101 MH 1854232X100054), использовалась операционная система Windows Pro7 (лицензия № X18–453921620004312000450). Применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Для проверки нормальности распределения величин применялись критерий Шапиро – Уилка, критерий Колмогорова – Смирнова. Для величин с распределением, отличным от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (LQ; HQ). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для определения статистически значимых различий между группами рассчитывался критерий Манна – Уитни (U). Различия

**Таблица 1**  
**Физиологические уровни идиотипических и антиидиотипических антител у детей в зависимости от возраста**

Table 1  
Physiological levels of idiotypic and anti-idiotypic antibodies in children depending on age

Возраст	Нормальные уровни антител (усл. ед.)
До 2 месяцев	55–105
3–6 месяцев	70–135
7–11 месяцев	80–145
1–2 года	105–155

считались статистически значимыми при величине уровня значимости  $p < 0,05$  [10].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовано содержание нейроспецифических аутоантител в сыворотке крови недоношенных детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

Результаты определения содержания нейротропных идиотипических и антиидиотипических аутоантител в сыворотке крови у детей основной группы и группы сравнения отображены в табл. 2.

У трехмесячных недоношенных младенцев, у которых сформировался детский церебральный паралич, содержание идиотипических антител и антиидиотипических антител (AT1 и AT2) к белкам S100 в сыворотке крови значительно превышало таковое у детей с благоприятным психоневрологическим исходом ( $U_{\text{осн-сравн}} = 130,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 109,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно). Соотношение AT1/AT2 для антител с направленностью к белкам S100 находилось в пределах нормы у пациентов обеих исследуемых групп и не имело статистически значимых различий между группами ( $U_{\text{осн-сравн}} = 510,50$ ,  $p = 0,921$ ).

Уровни как идиотипических, так и антиидиотипических аутоантител к глиофибрилярному кислому белку (GFAP) у трехмесячных младенцев основной группы были в 2 раза выше относительно группы сравнения ( $U_{\text{осн-сравн}} = 416,5$ ,  $p = 0,180$ ). Соотношение между идиотипическими антителами и антиидиотипическими антителами (AT1/AT2) к

**Таблица 2**  
Содержание нейроспецифических аутоантител (усл. ед.) в сыворотке крови исследуемых детей в возрасте 3 месяцев,  $M \pm SD$

Table 2  
The content of neurospecific autoantibodies (conv. units) in the blood serum of the studied children at the age of 3 months,  $M \pm SD$

Показатели	Группы и число детей		U	p
	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=28		
S100 (AT1)***	133,96±71,74	67,75±20,55	130,00	0,001
S100 (AT2)***	145,96±73,43	71,98±21,50	109,00	0,001
S100 K	1,09±0,19	1,10±0,15	510,50	0,921
GFAP (AT1)***	160,22±81,82	75,31±24,22	110,00	0,001
GFAP (AT2)***	154,73±86,51	77,26±23,57	135,00	0,001
GFAP K	1,00±0,10	0,96±0,21	416,5	0,180
ОБМ (AT1)***	171,11±93,70	73,52±27,75	114,00	0,001
ОБМ (AT2)***	161,03±77,89	77,12±36,39	127,00	0,001
ОБМ K	1,01±0,15	0,98±0,17	479,5	0,612
ФРН (AT1)***	68,83±21,66	142,48±96,38	114,00	0,001
ФРН (AT2)***	70,38±23,55	148,32±85,53	110,00	0,001
ФРН K	1,07±0,22	1,06±0,17	513,5	0,953

Примечания:

\* различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ ;

\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,01$ ;

\*\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,001$ .

глиофибрилярному кислому белку оценивалось как сбалансированное у трехмесячных пациентов обеих исследуемых групп и не имело статистически значимых различий.

У недоношенных младенцев основной группы концентрации в сыворотке крови идиотипических и антиидиотипических аутоантител к основному белку миелина достоверно превышали таковые у детей группы сравнения ( $U_{\text{осн-сравн}}=114,00$ ,  $p=0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}}=127,00$ ,  $p=0,001$  соответственно). У детей основной группы и группы сравнения не выявлено статистически значимых различий между показателями соотношения AT1/AT2 к основному белку миелина ( $U_{\text{осн-сравн}}=479,5$ ,  $p=0,612$ ).

Особого внимания заслуживают достоверно более высокие уровни идиотипических и антиидиотипических антител к фактору роста нервов в сыворотке крови у детей с благоприятным психоневрологическим прогнозом относительно младенцев, у которых сформировался детский церебральный паралич ( $U_{\text{осн-сравн}}=130,00$ ,  $p=0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}}=109,00$ ,  $p=0,001$  соответственно). Концентрация идиотипических и антиидиотипических антител к фактору роста нервов в сыворотке крови у детей основной группы была в 2 раза ниже относительно группы сравнения. Статистически значимых различий между показателями соотношения идиотипические антитела / антиидиотипические антитела к фактору роста нервов у детей основной группы и группы сравнения не установлено ( $U_{\text{осн-сравн}}=513,5$ ,  $p=0,953$ ).

Проведен анализ содержания AT1, AT2 и соотношения между ними у недоношенных детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга в возрасте 6 месяцев. Результаты отображены в табл. 3.

Уровни идиотипических и антиидиотипических антител к белкам S100 в сыворотке крови у шестимесячных недоношенных младенцев основной группы значительно превышали физиологическую норму, у детей группы сравнения не выходили за ее пределы. Определялись достоверно более высокие уровни AT1 и AT2 к белкам S100 в сыворотке крови у пациентов основной группы относительно группы сравнения ( $U_{\text{осн-сравн}}=102,00$ ,  $p=0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}}=97,00$ ,  $p=0,001$  соответственно).

У недоношенных младенцев, у которых сформировался детский церебральный паралич, AT1 и AT2 к GFAP в 2 раза превышали таковые у детей с благоприятным психоневрологическим исходом ( $p=0,001$ ). Соотношения AT1/AT2 для антител с направленностью к белкам S100 и GFAP находились в пределах нормы и не имели статистически значимых различий между показателями у младенцев основной группы и группы сравнения ( $U_{\text{осн-сравн}}=465,00$ ,  $p=0,830$ ).

У пациентов основной группы относительно группы сравнения в возрасте 6 месяцев установлены более высокие концентрации AT1 и AT2 к основному белку миелина ( $U_{\text{осн-сравн}}=86,00$ ,  $p=0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}}=75,00$ ,  $p=0,001$  соответственно). Соотношение AT1/AT2 для антител с направленностью к ОБМ находилось в пределах нормы у пациентов обеих исследуемых групп. Статистически значимой разницы между соотношениями AT1/AT2 к ОБМ у детей основной группы и группы сравнения не выявлено ( $U_{\text{осн-сравн}}=470,5$ ,  $p=0,884$ ).

Концентрация аутоантител к фактору роста нервов у шестимесячных недоношенных младенцев, имевших благоприятный

Таблица 3

**Содержание нейроспецифических аутоантител (усл. ед.) в сыворотке крови исследуемых детей в возрасте 6 месяцев, M±SD****Table 3**  
**The content of neurospecific autoantibodies (conv. units) in the blood serum of the studied children at the age of 6 months, M±SD**

Показатели	Группы и число детей		U	p
	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=28		
S100 (AT1)***	147,14±65,51	75,76±24,44	102,00	0,001
S100 (AT2)***	156,19±66,48	79,03±27,16	97,00	0,001
S100 K	1,09±0,94	1,09±0,15	465,50	0,830
GFAP (AT1)***	167,99±76,28	81,95±28,88	88,00	0,001
GFAP (AT2)***	166,43±80,33	80,37±22,40	77,00	0,001
GFAP K	0,96±0,21	1,00±0,21	465,5	0,830
ОБМ (AT1)***	173,87±86,80	77,12±31,74	86,00	0,001
ОБМ (AT2)***	171,79±76,79	79,49±37,87	75,00	0,001
ОБМ K	0,98±0,17	1,01±0,15	470,5	0,884
ФРН (AT1)***	71,87±23,97	152,90±94,63	79,00	0,001
ФРН (AT2)***	74,75±26,11	153,38±78,53	63,00	0,001
ФРН K	1,06±0,20	1,01±0,12	425,50	0,441

Примечания:

\* различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ ;\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,01$ ;\*\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,001$ .

психоневрологический исход, превышала физиологическую норму. Дети группы сравнения относительно младенцев основной группы имели достоверно более высокие уровни идиотипических и антиидиотипических антител к фактору роста нервов ( $U_{\text{осн-сравн}} = 79,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 63,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

Результаты определения содержания нейроспецифических аутоантител у девятимесячных пациентов с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга отображены в табл. 4.

У недоношенных младенцев основной группы в возрасте 9 месяцев уровни идиотипических антител и антиидиотипических антител (AT1 и AT2) к нейроспецифическим белкам S100, GFAP, ОБМ превышали возрастную норму. Дети основной группы относительно младенцев группы сравнения имели достоверно более высокие концентрации как AT1, так и AT2 к белкам S100 ( $U_{\text{осн-сравн}} = 105,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 80,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно). Соотношение AT1/AT2 для антител с направленностью к белкам S100 находилось в пределах нормы и не имело статистически значимых различий между показателями основной группы и группы сравнения ( $U_{\text{осн-сравн}} = 433,50$ ,  $p = 0,321$ ).

Концентрации AT1 и AT2 к GFAP в сыворотке крови у девятимесячных младенцев, у которых сформировался детский церебральный паралич, в 2 раза превышали таковые пациентов с благоприятным психоневрологическим прогнозом ( $U_{\text{осн-сравн}} = 87,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 89,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно). Соотношение AT1/AT2 для антител к GFAP находилось в пределах нормы и не имело существенных различий между исследуемыми группами ( $U_{\text{осн-сравн}} = 387,00$ ,  $p = 0,106$ ).



Таблица 4

**Содержание нейроспецифических аутоантител (усл. ед.) в сыворотке крови исследуемых детей в возрасте 9 месяцев, M±SD**

**Table 4**  
The content of neurospecific autoantibodies (conv. units) in the blood serum of the studied children at the age of 9 months, M±SD

Показатели	Группы и число детей		U	p
	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=28		
S100 (AT1)***	155,30±68,71	76,18±24,71	105,00	0,001
S100 (AT2)***	162,53±65,90	78,29±25,51	80,00	0,001
S100 K	1,04±0,21	1,07±0,13	433,50	0,321
GFAP (AT1)***	169,44±76,31	81,59±27,53	87,00	0,001
GFAP (AT2)***	168,67±82,80	82,46±24,05	89,00	0,001
GFAP K	0,99±0,16	1,04±0,10	387,0	0,106
ОБМ (AT1)***	177,89±87,67	80,37±30,42	83,00	0,001
ОБМ (AT2)***	175,13±80,65	83,93±35,85	88,00	0,001
ОБМ K	0,98±0,17	1,01±0,15	422,0	0,254
ФРН (AT1)***	76,32±24,06	148,16±89,19	81,00	0,001
ФРН (AT2)***	77,78±25,13	151,22±81,73	88,00	0,001
ФРН K	1,01±0,17	1,03±0,13	447,5	0,421

Примечания:

\* различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ ;

\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,01$ ;

\*\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,001$ .

Анализ содержания аутоантител к основному белку миелина у исследуемых недоношенных детей в возрасте 9 месяцев показал, что у пациентов основной группы относительно детей группы сравнения концентрация AT1 в сыворотке крови была выше в 2,2 раза; концентрация AT2 – выше в 2,1 раза ( $U_{\text{осн-сравн}} = 83,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 88,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно). Соотношение AT1/AT2 для антител к ОБМ находилось в пределах нормы и не имело достоверных статистических различий между основной группой и группой сравнения ( $U_{\text{осн-сравн}} = 422,00$ ,  $p = 0,254$ ).

У пациентов группы сравнения в возрасте 9 месяцев концентрации идиотипических и антиидиотипических антител (AT1 и AT2) к ФРН превышали физиологические уровни; у детей основной группы находились в пределах возрастной нормы. У младенцев с ДЦП относительно детей с благоприятным психоневрологическим исходом в возрасте 9 месяцев наблюдалось статистически значимое понижение содержания AT1 и AT2 к ФРН ( $U_{\text{осн-сравн}} = 81,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 88,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

Установлены уровни идиотипических и антиидиотипических антител к белкам S100, GFAP, ОБМ и ФРН в сыворотке крови у недоношенных детей с последствиями пре- и перинатального поражений центральной нервной системы в возрасте 12 месяцев. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Содержание нейроспецифических аутоантител (усл. ед.) в сыворотке крови исследуемых детей в возрасте 12 месяцев,  $M \pm SD$ Table 5  
The content of neurospecific autoantibodies (conv. units) in the blood serum of the studied children at the age of 12 months,  $M \pm SD$ 

Показатели	Группы и число детей		U	p
	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=28		
S100 (AT1)***	175,65±79,35	92,77±27,83	50,00	0,001
S100 (AT2)***	185,53±76,01	91,55±26,95	31,00	0,001
S100 K	1,02±0,17	1,08±0,14	302,50	0,201
GFAP (AT1)***	195,71±84,44	95,03±25,09	24,00	0,001
GFAP (AT2)***	197,81±98,74	95,58±25,33	26,00	0,001
GFAP K	1,04±0,09	1,00±0,16	277,50	0,089
ОБМ (AT1)***	208,87±104,95	96,20±31,00	35,00	0,001
ОБМ (AT2)***	205,18±97,86	99,33±38,31	48,00	0,001
ОБМ K	1,02±0,16	1,01±0,21	300,50	0,190
ФРН (AT1)***	94,80±35,47	182,30±122,37	70,00	0,001
ФРН (AT2)***	93,13±27,31	179,95±105,66	68,00	0,001
ФРН K	1,02±0,15	1,01±0,12	329,50	0,408

Примечания:

\* различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ ;\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,01$ ;\*\*\* различия между группами достоверны при  $p < 0,001$ .

Выявлены более высокие уровни идиотипических и антиидиотипических аутоантител к белкам S100 у двенадцатимесечных младенцев с ДЦП относительно детей группы сравнения ( $U_{\text{осн-сравн}} = 50,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 31,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно). Соотношение AT1/AT2 для антител с направленностью к белкам S100 находилось в пределах нормы и не имело статистически значимых различий между показателями у младенцев основной группы и группы сравнения.

Выявлено, что у пациентов основной группы содержание идиотипических антител и антиидиотипических антител к глиофибрилярному белку в сыворотке крови превышало таковое у детей группы сравнения в 2,1 раза ( $U_{\text{осн-сравн}} = 24,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 26,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

У недоношенных детей с ДЦП в возрасте 12 месяцев по сравнению с детьми, имеющими благоприятный психоневрологический исход, установлены достоверно более высокие концентрации AT1 и AT2 к основному белку миелина ( $U_{\text{осн-сравн}} = 35,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 48,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

Наши исследования показали, что у детей с ДЦП относительно младенцев группы сравнения в возрасте 12 месяцев концентрации идиотипических и антиидиотипических антител к фактору роста нервов были в 1,9 раза ниже ( $U_{\text{осн-сравн}} = 70,00$ ,  $p = 0,001$  и  $U_{\text{осн-сравн}} = 68,00$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

## ■ ВЫВОДЫ

1. Недоношенные дети, у которых сформировался детский церебральный паралич, относительно младенцев с благоприятным психоневрологическим исходом имели достоверно более высокие уровни идиотипических и антиидиотипических аутоантител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина в сыворотке крови ( $p=0,001$ ). Повышенные концентрации нейроспецифических аутоантител связаны с деструктивными изменениями в веществе головного мозга.
2. Концентрации идиотипических и антиидиотипических аутоантител к фактору роста нервов в сыворотке крови у недоношенных детей с благоприятным психоневрологическим исходом в 1,9 раза превышали таковые у пациентов с детским церебральным параличом в возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев ( $p=0,001$ ). Это говорит об активации компенсаторно-приспособительных реакций, результатом которых является благоприятный психоневрологический исход.
3. У недоношенных детей, у которых сформировался детский церебральный паралич, не наблюдалось повышения уровней идиотипических и антиидиотипических аутоантител к фактору роста нервов, что свидетельствует об отсутствии его активации в ответ на действие повреждающих факторов.
4. Выявлено сбалансированное соотношение между идиотипическими и антиидиотипическими антителами к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина в сыворотке крови у исследуемых недоношенных младенцев. Статистически значимых различий между показателями у младенцев основной группы и группы сравнения не установлено ( $p>0,05$ ).
5. У недоношенных младенцев первого года жизни с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы повышенные уровни идиотипических и антиидиотипических антител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина в сыворотке крови являются ранними маркерами формирования детского церебрального паралича.
6. Повышение уровней идиотипических и антиидиотипических аутоантител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина в сыворотке крови при отсутствии компенсаторной реакции в виде активации фактора роста нервов приводит к повреждению нервной ткани, структурным изменениям в веществе головного мозга и рассматривается как один из главных механизмов формирования детского церебрального паралича у недоношенных младенцев с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Devyaltovskaya M. (2015) *Posledstviya pre- i perinatalnogo porazheniya golovnogo mozga u detey* [Consequences of pre- and perinatal brain damage in children]. Minsk: Izd. tsentr BGU. 210 p. (in Russian)
2. Devyaltovskaya M., Kramko D., Simchenko A., Vinokurova I., Shumskaya N. (2018) Nosologicheskaya struktura posledstviy pre- i perinatalnogo porazheniya tsentralnoy nervnoy sistemy u detey, rodivshikhsya s ekstremalno nizkoy i ochen nizkoy massoy tela [Nosological structure of the consequences of pre- and perinatal lesions of the central nervous system in children born with extremely low and very low body weight]. *Sovremennyye perinatalnyye meditsinskiye tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti: sb. nauch. tr.* Minsk. Vyp. 11, pp. 257–260. (in Russian)
3. Chistyakova G., Charipova B., Tarasova M. (2013) Osobennosti sostoyaniya immunnoy sistemy i kharakter mikrobnoy kolonizatsii u detey s ekstremalno nizkoy massoy tela [Features of the state of the immune system and the nature of microbial colonization in children with extremely low body weight]. *Pediatriya*, 2, pp. 42–48.
4. Chistyakova G., Ustiantseva L., Remizova I., Lyapunov V., Gaziyeva I. (2016) Gendernyye kliniko-immunologicheskiye osobennosti detey s ekstremalno nizkoy massoy tela pri rozhdenii [Gender clinical and immunological characteristics of children with extremely low birth weight]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 5, pp. 24–29.
5. Bryksina E. (2013) Patogeneticheskiye aspekty perinatalnykh porazheniy tsentralnoy nervnoy sistemy nedonoshennykh detey [Pathogenetic aspects of perinatal lesions of the central nervous system of premature infants]. *Vestnik tambovskogo universiteta*, vol. 18, no 6, pp. 3312–3315.
6. Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C., Evangelou E. (2016) Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med.*, vol. 14, no 1, pp. 147.
7. Valiulina A., Akhmadeyeva E., Kryvkina N. (2013) Problemy i perspektivy uspehnogo vykhazhivaniya i reabilitatsii detey, rodivshikhsya s nizkoy i ekstremalno nizkoy massoy tela [Problems and prospects of successful nursing and rehabilitation of children born with low and extremely low body weight]. *Vestn. sovrem. klinich. Meditsiny*, vol. 6, no 1, pp. 34–41.
8. Chernyakhovskiy O., Chistyakov O., Kulikova N., Kuznetsova V. (2016) Osobennosti neonatalnogo perioda nedonoshennykh novorozhdennykh s vnutrizheludochkovymi krovoizliyaniyami gipoksicheskogo geneza [Features of the neonatal period of premature newborns with intraventricular hemorrhages of hypoxic genesis], vol. 3, no 6, pp. 39–45. (in Russian)
9. Morozov S., Gnedenko B. (2004). *Instruktsiya po primeneniyu nabora reagentov dlya polukolichestvennogo opredeleniya idiotipicheskikh i antiidiotipicheskikh antitel k neyroantigenam v syvorotke krovi* [Instructions for the use of a set of reagents for the semi-quantitative determination of idiotypic and anti-idiotypic antibodies to neuroantigens in blood serum] (IFA-NEYRO-AT). Moscow, 10 p. (in Russian)
10. Kramer D. (2007) *Matematicheskaya obrabotka dannykh v sotsialnykh naukakh: sovremennyye metody: ucheb. posobiye* [Mathematical data processing in the social sciences: modern methods]. Moscow: Akademiya, 288 p. (in Russian)

---

Подана/Submitted: 03.03.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: margo-medical@tut.by

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.004>  
УДК 616-053.31-071.3:612.018.2

Прилуцкая В.А.<sup>1</sup>, Сукало А.В.<sup>1</sup>, Пискун Т.А.<sup>1</sup>, Дашкевич Е.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Prylutskaya V.<sup>1</sup>, Sukalo A.<sup>1</sup>, Piskun T.<sup>1</sup>, Dashkevich E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> 10<sup>th</sup> City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

# Грелин у новорожденных детей: взаимосвязи с антропометрическими показателями, уровнями лептина, инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулина

Ghrelin in Newborns: Relation to Anthropometric Parameters, Leptin, Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin

## Резюме

**Цель.** Оценить уровни грелина в плазме крови новорожденных с учетом массы тела при рождении, пола и характера вскармливания и проанализировать взаимосвязи грелина с другими гормонами (лептин, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)) в динамике неонатального периода.

**Материалы и методы.** Проведено динамическое медицинское обследование 80 доношенных новорожденных, рожденных и получавших лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации (n=50), группа 2 (Гр2) – новорожденные с соответствующим сроку гестации физическим развитием (n=30). В динамике неонатального периода иммуноферментным методом определяли содержание грелина, лептина, инсулина и ИФР-1.

**Результаты.** Уровень грелина плазмы крови крупновесных новорожденных на 3–7-е сутки жизни составил 0,801 [0,659; 1,057] нг/мл, что не отличалось от уровня детей с нормальным физическим развитием 1,031 [0,822; 1,159] нг/мл,  $p=0,090$ . В позднем неонатальном периоде грелин плазмы крови был статистически значимо ниже (0,777 [0,678; 0,993] нг/мл и 0,916 [0,856; 1,196] нг/мл,  $p=0,044$ ). В группе крупновесных новорожденных содержание грелина в динамике первого месяца жизни не изменяется ( $p=0,826$  и  $p=0,208$ ). Уровень грелина плазмы крови девочек был выше уровня мальчиков (3–7-е сутки – 1,115 [1,009; 1,241] нг/мл против 0,791 [0,709; 0,883] нг/мл,  $p=0,010$ ; 10–20-е сутки – 0,993 [0,793; 1,171] нг/мл против 0,815 [0,654; 0,968] нг/мл,  $p=0,059$ ). Уровни лептина у доношенных детей Гр1 были выше по сравнению с Гр2 ( $p=0,047$  и  $p=0,011$ ). Содержание грелина не имело различий с учетом характера вскармливания детей (0,817 [0,739; 1,012] нг/мл при грудном вскармливании и 0,862 [0,682; 1,002] нг/мл при искусственном,  $p=0,783$ ). Не установлено значимой корреляции между грелином в плазме и сроком гестации. Выявлены ассоциации между уровнем грелина на 3–7-е сутки жизни и величиной максимальной убыли массы тела ( $r=-0,328$ ,  $p<0,05$ ). Показана корреляция уровня грелина на 10–20-е сутки жизни и массы тела ( $r=0,386$ ,  $p<0,05$ ). У новорожденных Гр1

установлена прямая корреляционная связь между уровнем лептина в раннем неонатальном периоде и массой тела ( $r=0,412$ ,  $p<0,01$ ), ИМТ ( $r=0,587$ ,  $p<0,01$ ) и z-score ИМТ ( $r=0,538$ ,  $p<0,01$ ).

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют, что грелин может участвовать в процессе роста и регуляции аппетита на первом месяце жизни. Выявленные статистически значимые различия уровней лептина, ИФР-1 и грелина у новорожденных обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений нутритивного статуса.

**Ключевые слова:** грелин, новорожденные, антропометрические показатели, крупновесный к сроку гестации, КСГ, пол, вид вскармливания, лептин, инсулин, ИФР-1.

---

### Abstract

---

**Purpose.** To assess the levels of ghrelin in the blood plasma of newborns, taking into account birth weight, sex of newborns, feeding patterns, and to analyze the relationship of ghrelin with other hormones (leptin, insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) in the dynamics of the neonatal period.

**Materials and methods.** A dynamic medical examination was carried out and the medical documentation of 80 full-term newborns, born and treated at the State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", was analyzed. Children were divided into 2 groups: group 1 (Gr1) – large for gestational age ( $n=50$ ) ones and group 2 (Gr2) – newborns with physical development according to gestational age ( $n=30$ ). In the dynamics of the neonatal period, the content of ghrelin, leptin, insulin and IGF-1 was determined with the enzyme immunoassay.

**Results.** Plasma ghrelin level of large for gestational newborns on the days 3–7 was 0.801 [0.659; 1.057] ng/ml, which did not differ from the level of children with normal physical development – 1.031 [0.822; 1.159] ng/ml,  $p=0.090$ . In the late neonatal period, plasma ghrelin level was statistically significantly lower (0.777 [0.678; 0.993] ng/ml if compared to 0.916 [0.856; 1.196] ng/ml,  $p=0.044$ ). In the group of large for gestational age newborns, the level of ghrelin in the dynamics of the first month of life does not change ( $p=0.826$  and  $p=0,208$ ). The level of ghrelin in the blood plasma of girls was higher than the level of boys (3–7 days – 1.115 [1.009; 1.241] ng/ml versus 0.791 [0.709; 0.883] ng/ml,  $p=0.010$ ; 10–20 days – 0.993 [0.793; 1.171] ng/ml versus 0.815 [0.654; 0.968] ng/ml,  $p=0.059$ ). Leptin levels in term infants Gr1 were higher if compared to Gr2 ( $p=0.047$  and  $p=0.011$ ). The content of ghrelin did not differ, taking into account the nature of feeding of children (0.817 [0.739; 1.012] ng/ml in breastfeeding and 0.862 [0.682; 1.002] ng/ml in artificial feeding,  $p=0.783$ ). There was no significant correlation between plasma ghrelin and gestational age. Associations were revealed between the level of ghrelin on the 3–7<sup>th</sup> day of life and the value of the maximum loss of body weight ( $r=-0.328$ ,  $p<0.05$ ). The correlation between the level of ghrelin on the 10–20<sup>th</sup> day of life and body weight ( $r=0.386$ ,  $p<0.05$ ) was shown. In newborns Gr1, a direct correlation was revealed between the level of leptin in the early neonatal period and body weight ( $r=0.412$ ,  $p<0.01$ ), BMI ( $r=0.587$ ,  $p<0.01$ ) and BMI z-score ( $r=0.538$ ,  $p<0.01$ ).

**Conclusions.** Research results indicate that ghrelin may be involved in growth and appetite regulation in the first month of life. The revealed statistically significant differences in the levels of leptin, IGF-1 and ghrelin in newborns substantiate the possibility of using these hormones as markers in predicting the formation of nutritional status disorders.

**Keywords:** ghrelin, newborns, anthropometric parameters, large for gestational age, LGA, gender, type of feeding, leptin, insulin, IGF-1.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Внутриутробный рост – это биологический процесс, регулируемый эндокринными сигналами матери, плаценты и плода. Нарушения роста плода приводят к риску для здоровья в перинатальном периоде и способствуют метаболическим заболеваниям во взрослой жизни. Поэтому изучение факторов, определяющих массу тела (МТ) при рождении, является важным вопросом. Одним из таких факторов является грелин.

Грелин – естественный лиганд рецептора соматотропин-рилизинг-фактора. Он был открыт в 1999 г. М. Kojima et al. и представляет собой пептидный гормон, состоящий из остатков 28 аминокислот [1, 2]. Ген грелина человека на хромосоме 3p25-26 кодирует препрогрелин из 117 аминокислот [3, 4]. Существуют две основные молекулярные формы грелина: ацилгрелин (АГ) (октаноилированная форма) и дезацилгрелин (ДАГ) (неоктаноилированная форма). Циркулирующий грелин состоит более чем на 90% из ДАГ и менее 10% из АГ [4]. ДАГ представляет собой неактивную форму, является мишенью для ацильной формы и высвобождения гормона роста (ГР). Ацилированию способствует грелин-О-ацетилтрансфераза (англ. ghrelin-O-acetyltransferase, GOAT), экспрессия которой в желудке и островках поджелудочной железы зависит от потребления жирных кислот и статуса питания. ДАГ циркулирует в основном в виде свободного пептида, а АГ циркулирует в связанном с липопротеинами состоянии [4–6].

Грелин вырабатывается X/A-подобными и кислотообразующими клетками слизистой оболочки желудка (СОЖ) и поджелудочной железы. Самый высокий уровень экспрессии грелина отмечается в СОЖ с постепенным ее снижением от двенадцатиперстной кишки к толстой кишке [3, 7]. Грелин и его рецепторы широко распространены и обнаруживаются во многих частях тела и даже в опухолях и метастазах, во многих областях мозга, гипофиза, кишечника, почек, щитовидной железы, легких, островков поджелудочной железы, яичниках, яичках и сальных железах, надпочечниках, миокарде [4]. Такое широкое распространение рецепторов грелина предполагает его широкий физиологический эффект.

В течение долгого времени было неизвестно, как происходит активация рецепторов к грелину в головном мозге. На данный момент установлено, что грелин индуцирует быстрое увеличение активности нейронов нейропептида Y (англ. neuropeptide Y (NPY) / Agouti-Related Peptid (AgRP)) за счет активации рецептора грелина GHS-R [4, 6]. Грелин-индуцированная активация GHS-R приводит к активации 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (англ. AMP activated protein kinase, AMPK). Активация AMPK подавляет активность ацетил-КоА-карбоксилазы, устраняя ингибирующий эффект малонил-КоА на активность карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (англ. carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1). Активация CPT1 усиливает окисление длинноцепочечных жирных кислот, которое генерирует активные формы кислорода (АФК), что вместе с жирными кислотами способствует транскрипции и активности разобщающего белка 2 (англ. uncoupling protein 2, UCP2). Активность UCP2 нейтрализует АФК и транскрипцию генов, способствующих пролиферации митохондрий, обеспечивая непрерывную поддержку биоэнергетических потребностей в устойчивом возбуждении клеток NPY/AgRP. Устойчивое возбуждение нейронов приводит к синаптической

пластичности, способствующей организации повышенного тормозящего воздействия на нейроны проопиомеланокортина (англ. pro-opiomelanocortin, POMC) [4, 8].

Высказано предположение, что нарушение развития гипоталамуса в перинатальном периоде жизни приводит к нарушению регуляции метаболизма на протяжении всей жизни из-за его большой роли в контроле пищевого и энергетического баланса. В исследовании на мышах установлено, что грелин оказывает глубокое организационное влияние на нервные проекции орексин-А-содержащих нейронов гипоталамуса (англ. orexin-A-containing neurons of the hypothalamus, ARH) в раннем постнатальном периоде жизни. Уменьшение действия грелина приводит к увеличению плотности нейронных проекций ARH. Напротив, аномально повышенные уровни грелина навсегда нарушают нормальное развитие нервных проекций ARH [8].

Не только правильное время, но и также правильная амплитуда грелина важны для нормального развития гипоталамических путей питания. Открытием стало то, что аномально высокая и низкая плотность в проекциях ARH, вызванных грелином и назначением антигрелина, соответственно, связаны с одними и теми же метаболическими фенотипами, то есть повышенной массой тела и гипергликемией [8].

Грелин также называют стимулятором секреции ГР или мотилин-родственным пептидом [1]. ГР оказывает отрицательное воздействие на продукцию и секрецию грелина. Инсулиноподобный фактор роста-1 (англ. Insulin-like growth factor-1, IGF-1) индуцирует секрецию грелина прямо или косвенно путем ингибирования секреции ГР [7]. Кортизол и жирные кислоты также имеют отрицательную обратную связь с секрецией грелина [1, 9]. Вегетативная нервная система также является одной из основных в регуляции его продукции. Установлено, что грелин в плазме увеличивается после приема мускариновых агонистов и уменьшается после введения мускаринового антагониста [9]. Концентрация АГ в плазме повышается при воздействии антагонистов  $\alpha$ -адренорецепторов и агонистов  $\beta$ -адренорецепторов. Возбуждение блуждающего нерва, активация нервной системы в СОЖ напрямую стимулируют грелин-продуцирующие клетки [9].

Уровни грелина в плазме отрицательно коррелируют с МТ при нервной анорексии, кахексии и ожирении (ОЖ), снижаются с увеличением веса в результате перекармливания, беременности или диеты с высоким содержанием жиров [3]. И наоборот, уровень грелина повышается с потерей веса в результате ограничения еды, длительных физических упражнений, кахексии, вызванной нервной анорексией, при тяжелой застойной сердечной недостаточности, раке легких, раке молочной железы и толстой кишки [3, 9].

Грелин – орексигенный гормон, участвующий в энергетическом гомеостазе и регулировании МТ. Установлены корреляция содержания грелина с избытком массы тела (ИзбМТ) и снижение его уровня из-за инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД). Помимо снижения толерантности к глюкозе, существуют данные о регуляции грелином метаболизма и липолиза жиров. Грелин может оказывать ингибирующее действие на секрецию инсулина в низких концентрациях и стимулирующий эффект в высокой концентрации [9].



Грелин стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластических клеток, подавляет апоптоз клеток и увеличивает минеральную плотность кости [9]. Он обладает противовоспалительным действием, подавляя производство провоспалительных цитокинов, при воспалительных заболеваниях кишечника, панкреатите, сепсисе, артритах и диабетической нефропатии [9]. При сепсисе грелин через активацию MAPK фосфатазы-1 (англ. Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1) и сниженные уровни норэпинефрина и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (англ. tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF ) усиливает синтез провоспалительных цитокинов [9]. Грелин снижает уровень интерлейкина-6 (англ. interleukin-6, IL6) и способствует уменьшению симптомов артрита у животных [9]. Грелин контролирует несколько аспектов женской и мужской репродуктивной физиологии через эндокринные и аутокринные/паракринные пути. Вероятно, это один из многих пептидов, участвующих в процессе оплодотворения, а также при преимплантационном развитии и имплантации эмбрионов в репродуктивном программировании плода [9].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что избыточное питание во время беременности и/или в послеродовой период может способствовать возникновению ОЖ и связанных с ним заболеваний в более позднем возрасте [10, 11]. С момента беременности грелин играет важную роль в развитии плода и новорожденного, повышая аппетит матери и обеспечивая снабжение плода питательными веществами, что приводит к его положительному энергетическому балансу. Растет понимание того, что развитие программирования гипоталамических систем, участвующих в регулировании баланса энергии перинатальной средой, представляет собой возможную причину ОЖ и связанных с ним заболеваний [8].

Во время беременности наблюдается физиологическое увеличение уровней грелина матери и плода [11]. Грелин играет решающую роль в энергетическом гомеостазе и стимулирует развитие плода за счет связывания с рецепторами GR. Он также является важным фактором, связывающим центральную нервную систему с периферическими тканями, регулирующими энергетический гомеостаз и липидный обмен [11]. Высказана гипотеза, что грелин может играть роль в адаптации плода к внутриутробному нарушению питания. Чрезмерная прибавка в весе во время беременности (ЧПВБ), как и ОЖ до беременности, по-видимому, связаны с долгосрочными последствиями. Две трети беременных женщин превышают рекомендации по увеличению веса за время беременности [11].

Patro-Małyśza J. и соавт. исследовали корреляцию антропометрических показателей новорожденных с уровнями лептина и грелина в пуповинной крови и их концентрациями в материнской сыворотке и в моче у женщин с ЧПВБ. Низкие уровни лептина и грелина в пуповинной крови наблюдались только у новорожденных мальчиков. Концентрация грелина у здоровых младенцев положительно коррелировала с МТ при рождении, длиной тела (ДТ) и окружностью головы (ОГ), а уровни грелина в материнской сыворотке отрицательно коррелировали с МТ, ДТ и ОГ при рождении, но положительно с окружностью груди (ОГр). Более высокие концентрации лептина и грелина пуповинной крови наблюдались у детей, рожденных матерями с ЧПВБ. Отрицательные взаимосвязи

также обнаружены между уровнем грелина в моче матери и МТ и ОГр у всех обследованных младенцев в группе ЧПВБ, тогда как у мальчиков только ОГр была отрицательно связана с содержанием грелина в моче матери [11].

Экспрессия плацентарного грелина и лептина, уровни грелина и адипонектина пуповинной крови не изменяются при тяжелом ОЖ матери. Грелин плаценты, вероятно, связан с ИМТ только при ОЖ, а не при нормальном весе, и с постнатальной массой тела новорожденных только у женщин с нормальным весом [11].

Подобно ОЖ, гестационный сахарный диабет (ГСД) характеризует-ся повышенной ИР. При ГСД и грелин, и экспрессия лептина в плаценте были увеличенными [12]. Несколько исследований обнаружили отрицательную корреляцию между уровнем грелина в пуповинной крови и МТ при рождении. Показано, что уровни грелина в пуповинной крови связаны с траекторией веса в неонатальном периоде [12]. Уровень грелина в пуповинной крови был снижен у младенцев, рожденных от матерей с ГСД, даже после поправки на МТ при рождении [12]. Не выявлено значимой разницы в этом отношении здоровых беременных и женщин с СД 1-го типа. Обнаружение уменьшенного уровня грелина в крови у младенцев, рожденных матерями с ГСД, отражает, что гипергликемия или гиперинсулинемия у матери могут влиять на уровень грелина у плода больше, чем ОЖ матери. Младенцы с низкой МТ при рождении имели более высокий уровень грелина, чем младенцы с более высокими показателями при рождении, что может сигнализировать об отсутствии адекватного энергоснабжения [12]. Установлено отсутствие корреляции между экспрессией грелина плацентой и уровнями грелина в пуповинной крови. Грелин пуповинной крови, вероятно, в основном вырабатывается плодом [12].

Регуляция и секреция грелина во внутриутробном и неонатальном периодах интенсивно исследуются в последние годы [13, 14]. Продемонстрировано, что грелин обнаруживается в пуповинной крови человека, начиная с 20–22-й недели гестации; он остается относительно постоянным на протяжении всей беременности и при рождении, а затем увеличивается, достигая пика в течение первых 2 лет жизни. Иммунореактивные клетки грелина обнаружены в желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе и легких плода с 10-й недели беременности. Его концентрация одинакова в артериальной и венозной крови, а экспрессия почти отсутствует в плаценте в течение третьего триместра [15].

Выявлена положительная корреляция между уровнями грелина и гестационным возрастом, МТ, ИМТ, ОГ новорожденных при рождении и антропометрическими показателями на 15-й день жизни [16]. В некоторых работах продемонстрировано повышение уровня грелина от рождения до четвертого дня жизни у недоношенных, но в дальнейшем отмечена отрицательная корреляция с весом и антропометрическими параметрами, как и у доношенных новорожденных при рождении. Установлено, что повышенный уровень грелина у недоношенных детей сохраняется до препубертатного возраста [15].

По данным многих авторов, более высокие уровни грелина выявляются у новорожденных маленьких к гестационному возрасту (МГВ), по

сравнению с новорожденными с весом, соответствующим гестационному возрасту (СГВ), и крупными для срока гестации (КГВ), что отражает потенциальный вклад грелина в адаптации плода к внутриутробному нарушению роста [15, 17, 18]. Кроме того, у СГВ недоношенных новорожденных общий уровень грелина при рождении выше, а положительная корреляция грелина при рождении со скоростью набора веса указывает на то, что грелин может быть предиктором темпов постнатального роста [17].

В исследовании Gonzalez-Dominguez M. и соавт. уровни ДАГ отрицательно коррелировали с МТ при рождении ( $r=-0,31$ ,  $p=0,02$ ) и массой плаценты ( $r=-0,33$ ,  $p=0,02$ ) [17]. Продемонстрировано, что АГ присутствует в кровотоке как у плода, так и у новорожденного. Отношение АГ к общему грелину, по-видимому, выше в венозной пуповинной крови, что позволяет предположить, что плацента может продуцировать АГ, но при этом небольшая его часть попадает в кровоток плода. АГ также выше у недоношенных и МГВ новорожденных по сравнению с доношенными и СГВ [17]. Интересно, что концентрация АГ в пуповине ниже, чем в материнской крови, и на процесс ацилирования, по-видимому, влияет кортизол [17]. Новорожденные в физиологических условиях имеют более высокий уровень ДАГ и более низкий уровень АГ по сравнению с детьми старшего возраста с нормальным весом и ОЖ, что позволяет предположить различную метаболическую функцию для этих двух форм при рождении. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить точную роль различных форм грелина у новорожденных [17, 19].

Факторы роста и пептиды играют роль в росте кишечника после рождения и опосредуют прямо или косвенно трофические действия энтерального питания. Растущие знания о сложном взаимодействии между питательными веществами и кишечными пептидами являются важным инструментом в клинической помощи недоношенным новорожденным. Гормоны и факторы роста, присутствующие в грудном молоке, по-видимому, совместно влияют на трофическую активность кишечника и его иммунную функцию [15]. Секреция грелина модулируется типом энтерального питания, что предполагает роль этого пептида в развитии и созревании кишечника. Зрелое грудное молоко имеет более высокие уровни грелина, чем молозиво, с более низкими концентрациями у недоношенных [6, 20, 21]. В частности, как общий грелин, так и АГ постепенно увеличиваются в грудном молоке во время лактации в течение первых 6 месяцев, и их концентрация в молоке положительно коррелирует с таковыми в плазме грудных детей [15]. Установлена ассоциация уровней грелина в молозиве и антропометрических параметров при рождении [20]. Грелин плазмы положительно коррелирует с объемом энтерального питания как у недоношенных, так и у доношенных уже на второй день после рождения [6]. Установлена положительная взаимосвязь между уровнем АГ грудного молока и ранним постнатальным увеличением веса младенцев [22]. Более низкий уровень грелина в пуповинной крови связан с медленным набором веса от рождения до 3 и 12 месяцев у младенцев, находящихся на грудном вскармливании [6, 23]. В возрасте 4 месяцев жизни у младенцев на искусственном вскармливании определялись более высокие уровни грелина и IGF-1 по сравнению

с детьми на грудном вскармливании [15]. В возрасте 6 месяцев содержание грелина выше у младенцев, получающих прикорм, по сравнению младенцами на исключительно грудном молоке [23]. Продемонстрировано, что уровень грелина отрицательно коррелировал с ИМТ в первый месяц у доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, и с прибавкой массы тела к году жизни [6, 23, 24]. Однако в исследовании 169 пар «мать – новорожденный» не выявлено взаимосвязи концентрации грелина и величин антропометрических показателей младенцев первого года жизни с учетом характера вскармливания ребенка [25].

Оценка гормонального статуса детей первых месяцев жизни представляет сложную задачу, так как уровень гормонов подвержен существенным колебаниям в зависимости от особенностей течения беременности и способа родоразрешения матери, гестационного возраста и МТ новорожденного, характера вскармливания и целого ряда других факторов. В доступной литературе отсутствуют сведения об изучении закономерностей содержания грелина и его динамики у детей Республики Беларусь, что обосновывает актуальность проведения дальнейших исследований по изучению гормонального статуса у этой группы.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни грелина в плазме крови новорожденных детей с учетом массы тела при рождении, пола и характера вскармливания и проанализировать взаимосвязи грелина с другими гормонами (лептин, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1) в динамике неонатального периода.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и проанализирована медицинская документация 80 новорожденных детей, рожденных и получавших лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Гестационный возраст новорожденных колебался от 260 до 287 дней. Среди обследованных – 52/80 (65,0%) мальчиков и 28/80 (35,0%) девочек. Прямые и производные антропометрические показатели детей при делении по половому признаку отражены в табл. 1. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитан показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к ДТ в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу ВОЗ Anthro [26]. ИМТ мальчиков не отличался от ИМТ девочек (13,4 [12,5; 14,1] и 13,5 [12,0; 14,0] кг/м<sup>2</sup>, p=0,625). Окружность головы девочек была меньше аналогичного показателя мальчиков (35,0 [34,0; 36,0] см против 36,0 [35,0; 37,0] см, p=0,025).

Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации новорожденные (n=50), группа 2 (Гр2) – группа сравнения, дети с соответствующим сроку гестации физическим развитием (n=30). Группы были сопоставимы по полу и сроку гестации (табл. 2). В группе крупновесных детей мальчиков было 34 (68,0%), девочек – 16 (32,0%).

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных детей, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]Table 1  
Characteristics of the examined newborns, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	Новорожденные дети			Статистическая значимость различий между М и Д
	Всего, n=80	Мальчики (М), n=52	Девочки (Д), n=28	
Гестационный возраст, дни	276 [273; 283]	277 [273; 283]	275 [271; 283]	U=629,0; p=0,822
Масса тела (МТ), г	4123 [3420; 4360]	4150 [3550; 4365]	4020 [3145; 4350]	U=612,0; p=0,224
Перцентили МТ	84,5 [44,9; 97,5]	81,0 [45,1; 97,1]	80,6 [32,4; 98,7]	U=689,0; p=0,802
Z-score МТ	1,18 [0,21; 2,05]	1,14 [0,41; 1,91]	1,21 [-0,20; 2,22]	U=717,0; p=0,916
Длина тела (ДТ), см	53,0 [52,0; 56,5]	55,0 [53,0; 57,0]	54,0 [51,0; 55,5]	U=533,0; p=0,0498
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	13,4 [12,4; 14,1]	13,4 [12,5; 14,1]	13,5 [12,0; 14,0]	U=679,0; p=0,625
Окружность головы (ОГ), см	35,5 [35,0; 37,0]	36,0 [35,0; 37,0]	35,0 [34,0; 36,0]	U=505,0; p=0,025
Окружность груди (ОГр), см	35,0 [33,0; 36,0]	35,0 [33,5; 36,0]	34,0 [33,0; 35,0]	U=594,0; p=0,180

У макросомов были значимо ( $p < 0,001$ ) выше все прямые антропометрические показатели: масса и длина тела, окружности головы и груди. Показатели массы тела (МТ) при рождении новорожденных основной группы превышали 90-й перцентиль и составили  $96,4 \pm 2,8$ , что было значимо выше аналогичного показателя детей группы сравнения ( $44,1 \pm 22,6$ ,  $p < 0,001$ ). Z-score массы тела к возрасту макросомов составил  $1,99 \pm 0,49$ , у новорожденных группы сравнения –  $-0,21 \pm 0,69$  ( $p < 0,001$ ). Производный показатель физического развития ИМТ также был статистически значимо выше у крупновесных к сроку гестации детей.

Данные анамнеза матерей, состояния здоровья и результатов лабораторно-инструментального обследования новорожденных детей получены путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации: форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента».

При анализе антропометрических и анамнестических данных родителей обследованных новорожденных выявлен ряд особенностей, что отражено в табл. 3. У матерей крупновесных детей были статистически значимо выше ( $p = 0,003$ ) показатели роста, составив 170 [164; 173] см против 164 [159; 170] см в группе сравнения. Прегравидарная масса тела женщин группы 1 была статистически значимо выше матерей группы сравнения (67,0 [61,0; 82,0] кг против 56,0 [52,0; 64,0] кг,  $p < 0,001$ ). Прибавки массы за время беременности также были существенно выше у матерей младенцев макросомов (16,0 [14,0; 21,0] кг против 14,5 [12,0; 16,0] кг,  $p = 0,007$ ). Антропометрические показатели и возраст отцов детей обследованных групп не имели статистически значимых различий.

**Таблица 2**

**Характеристика новорожденных детей обследованных групп**

**Table 2**  
Characteristics of newborns of the examined groups

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значимость различий
	Группа 1, n=50	Группа 2, n=30	
Гестационный возраст, дни	276 [273; 283]	275 [272; 281]	U=659,5; p=0,750
Пол, абс. ч. (%):			$\chi^2=0,23$ ; p=0,628
– женский	16 (32,0)	12 (40,0)	
– мужской	34 (68,0)	18 (60,0)	
Масса тела (МТ), г	4355±282	3218±327	t=16,4; p<0,001
Перцентили МТ	96,4±2,8	44,1±22,6	t=16,6; p<0,001
Z-score МТ	1,99±0,49	-0,21±0,69	t=16,1; p<0,001
Длина тела (ДТ), см	56,0 [54,0; 57,0]	51,5 [50,0; 53,0]	U=49,0; p<0,001
Перцентили ДТ	99,5 [98,5; 99,7]	84,0 [67,5; 95,0]	U=39,0; p<0,001
Z-score ДТ	3,23 [2,60; 3,76]	0,99 [0,46; 1,65]	U=39,0; p<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	13,9 [13,5; 14,5]	12,0 [11,7; 12,6]	U=45,0; p<0,001
Перцентили ИМТ	66,0 [53,2; 78,6]	13,1 [7,0; 25,7]	U=47,0; p<0,001
Z-score ИМТ	0,42 [0,08; 0,79]	-1,13 [-1,47; -0,65]	U=47,0; p<0,001
Окружность головы (ОГ), см	36,5 [36,0; 37,0]	34,0 [34,0; 35,0]	U=95,5; p<0,001
Окружность груди (ОГр), см	35,0 [35,0; 36,0]	33,0 [32,5; 33,5]	U=58,0; p<0,001

Тип исследования – «случай – контроль». Использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Критерии включения: доношенные новорожденные, родившиеся и получавшие лечение в неонатальном периоде в РНПЦ

**Таблица 3**

**Характеристика отцов и матерей обследованных новорожденных, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]**

**Table 3**  
Characteristics of fathers and mothers of the examined newborns, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	Группа 1, n=50	Группа 2, n=30	Статистическая значимость различий
<b>Отцы</b>			
Возраст, лет	31,0 [28,0; 36,0]	29,0 [27,0; 35,0]	U=571,0; p=0,263
Рост, см	180 [176; 186]	178 [172; 182]	U=613,5; p=0,222
Масса тела, кг	82,0 [75,0; 88,0]	74,5 [70,0; 95,0]	U=611,0; p=0,214
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,8 [22,8; 27,4]	24,1 [22,9; 28,4]	U=684,5; p=0,614
<b>Матери</b>			
Возраст, лет	28,0 [26,0; 33,0]	29,5 [25,0; 33,0]	U=703,0; p=0,987
Рост, см	170 [164; 173]	164 [159; 170]	U=439,5; p=0,003
Прегавивидарная масса тела, кг	67,0 [61,0; 82,0]	56,0 [52,0; 64,0]	U=379,0; p<0,001
Прегавивидарный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,8 [21,3; 27,7]	21,4 [19,5; 23,4]	U=464,5; p=0,006
Прегавивидарные избыточная МТ/ожирение, абс. (%)	18 (36,0)	6 (20,0)	$\chi^2=1,59$ ; p=0,208
Прибавка массы тела за беременность, кг	16,0 [14,0; 21,0]	14,5 [12,0; 16,0]	U=466,0; p=0,007
Беременность по счету	2,0 [1,0; 3,5]	2,0 [1,0; 3,0]	U=571,0; p=0,584
Роды по счету	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	U=563,5; p=0,452

«Мать и дитя»; отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании. Критерии исключения: рожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, употреблением психоактивных веществ; дети из многоплодной беременности; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного. Все стадии исследования соответствовали международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (протокол № 1 от 28.03.2016).

Заборы крови у обследованных новорожденных детей проводили в утренние часы, до кормления в динамике неонатального периода (ранний и поздний неонатальный период и в 1 месяц жизни). Венозную кровь собирали в 2 пробирки: стандартную пробирку для определения лептина, инсулина и ИФР-1 сыворотки, пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), содержащую Refabloc (Sigma-Aldrich Corporation, США), для определения грелина в плазме. Определение сывороточных концентраций лептина, инсулина и ИФР-1 проводилось посредством иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «DRG International Inc.» на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора Freedom evo 75, TECAN Austria GmbH. Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями. Концентрация общего грелина в плазме крови (n=88) исследовалась с применением тест-системы DRG Instruments GmbH (EIA-4709) (Германия) в гормональной лаборатории УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска (зав. лабораторией – Е.И. Дашкевич). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению.

Статистическая обработка результатов, полученных в исследовании, проведена с помощью программ Excel for Windows 2010, Statistica 10,0. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%], критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения показателя в динамике применялся критерий Вилкоксона (T). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), уточняющий критерий с поправкой Йетса ( $\chi^{2Y}$ ), или точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий – Фишер двусторонний (Fдв). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа показателей уровня грелина и показателей адипокинового статуса новорожденных мальчиков и девочек в динамике неонатального периода представлены в табл. 4. Содержание лептина сыворотки крови новорожденных детей с учетом гендерного признака не имело значимых различий. Уровень грелина плазмы

крови мальчиков на 3–7-е сутки жизни был значимо ниже аналогичного показателя девочек (0,791 [0,709; 0,883] нг/мл против 1,115 [1,009; 1,241] нг/мл,  $p=0,010$ ), что привело к статистически значимому различию соотношения аппетит-регулирующих гормонов лептин/грелин ( $p=0,032$ ). Концентрация грелина плазмы крови мальчиков на 10–20-е сутки жизни также была ниже, чем у девочек, однако не достигла уровня статистической значимости. Содержание ИФР-1 при сравнении девочек и мальчиков не имело существенных различий на протяжении всего неонатального периода.

**Таблица 4**  
**Содержание гормонов у новорожденных девочек и мальчиков в динамике неонатального периода, Ме [25%; 75%]**

**Table 4**  
**The content of hormones in newborns girls and boys in the dynamics of the neonatal period, Me [25%; 75%]**

Показатель	Новорожденные дети			Статистическая значимость различий между М и Д
	Всего	Мальчики (М)	Девочки (Д)	
<b>3–7-е сутки жизни</b>				
Грелин, нг/мл	0,855 [0,724; 1,064]	0,791 [0,709; 0,883]	1,115 [1,009; 1,241]	U=93,0; p=0,010
Лептин, нг/мл	0,70 [0,44; 1,43]	0,79 [0,51; 1,42]	0,44 [0,35; 0,67]	U=99,5; p=0,081
Лептин/грелин	0,92 [0,40; 2,08]	1,08 [0,71; 2,78]	0,33 [0,30; 0,34]	U=84,0; p=0,032
Инсулин, мкМЕ/мл	14,3 [6,5; 13,6]	13,8 [6,7; 16,3]	18,8 [13,6; 19,6]	U=44,0; p=0,058
ИФР-1, нг/мл	41,2 [35,7; 67,0]	45,3 [36,0; 71,0]	39,9 [35,4; 45,3]	U=49,0; p=0,657
<b>10–20-е сутки жизни</b>				
Грелин, нг/мл	0,828 [0,689; 1,012]	0,815 [0,654; 0,968]	0,993 [0,793; 1,171]	U=95,0; p=0,059
Лептин, нг/мл	1,29 [0,78; 2,02]	1,04 [0,51; 1,82]	1,44 [0,99; 2,58]	U=147,0; p=0,241
Лептин/грелин	1,75 [1,17; 2,54]	1,74 [1,11; 2,24]	1,67 [1,38; 2,53]	U=73,0; p=0,741
Инсулин, мкМЕ/мл	10,9 [5,8; 31,7]	15,3 [4,9; 31,8]	18,5 [5,8; 62,4]	U=39,0; p=0,820
ИФР-1, нг/мл	76,1 [58,7; 110,5]	70,0 [47,6; 109,7]	81,1 [65,2; 111,9]	U=110,0; p=0,556
<b>1 месяц жизни</b>				
Грелин, нг/мл	0,807 [0,702; 1,006]	0,782 [0,688; 1,152]	0,853 [0,782; 1,208]	U=45,5; p=0,433
Лептин, нг/мл	1,86 [1,19; 3,06]	1,40 [1,11; 2,24]	3,09 [1,27; 3,25]	U=46,0; p=0,027
Грелин/лептин	2,60 [1,06; 3,65]	2,18 [1,06; 3,52]	3,12 [2,04; 3,95]	U=55,5; p=0,594
Инсулин, мкМЕ/мл	9,9 [6,7; 15,0]	9,9 [7,5; 15,0]	10,2 [4,8; 18,1]	U=47,5; p=0,948
ИФР-1, нг/мл	71,4 [45,9; 104,4]	67,6 [45,8; 105,8]	72,4 [54,3; 90,4]	U=55,0; p=0,841



Содержание грелина в плазме крови крупновесных к сроку гестации новорожденных на 10–20-е сутки жизни было статистически значимо ниже аналогичного показателя новорожденных группы сравнения (0,777 [0,678; 0,993] нг/мл против 0,916 [0,856; 1,196] нг/мл,  $p=0,044$ ) (табл. 5). Уровни сывороточного лептина у детей Гр1 в раннем неонатальном периоде составили 0,81 [0,48; 1,47] нг/мл, в Гр2 – 0,51 [0,35; 0,65] нг/мл ( $p=0,047$ ). Уровень лептина сыворотки крови у большевесных новорожденных был статистически значимо выше и на 10–20-е сутки жизни по сравнению с младенцами с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации ( $p=0,011$ ), что подтверждает результаты других исследований [19, 23]. Нами не установлено статистически значимых различий в содержании инсулина и ИФР-1 у новорожденных обследованных групп, что, возможно, обусловлено размером выборки. У детей обеих обследованных групп не выявлено значимого изменения уровня грелина в динамике неонатального периода (по критерию Вилкоксона, Гр1 – 0,801 [0,659; 1,057] нг/мл и 0,777 [0,678; 0,993] нг/мл,  $p=0,826$  и 0,777 [0,678; 0,993] нг/мл и 0,781 [0,628; 0,859] нг/мл,  $p=0,208$ , Гр2 –  $p=0,917$  и  $p=0,893$  соответственно).

Не установлено значимой корреляции между грелином в плазме на 3–7-е сутки жизни и сроком гестации (Гр1 –  $r=0,313$ ,  $p>0,05$ , Гр2 –  $r=-0,241$ ,  $p>0,05$ ), всеми анализируемыми антропометрическими параметрами матерей младенцев. Корреляционный анализ связи анализируемых маркеров гормональной адаптации у крупновесных

**Таблица 5**  
**Содержание гормонов у новорожденных исследованных групп в динамике неонатального периода, Ме [25%; 75%]**

Table 5  
The content of hormones in newborns of the examined groups in the dynamics of the neonatal period, Me [25%; 75%]

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значимость различий
	Группа 1	Группа 2	
<b>3–7-е сутки жизни</b>			
Грелин, нг/мл	0,801 [0,659; 1,057]	1,031 [0,822; 1,159]	U=91,0; $p=0,090$
Лептин, нг/мл	0,81 [0,48; 1,47]	0,51 [0,35; 0,65]	U=86,5; $p=0,047$
Лептин/грелин	1,08 [0,57; 2,78]	0,53 [0,27; 0,59]	U=84,0; $p=0,052$
Инсулин, мкМЕ/мл	9,7 [6,5; 13,6]	12,3 [5,7; 18,8]	U=45,0; $p=0,897$
ИФР-1, нг/мл	47,9 [35,0; 74,0]	36,4 [33,4; 41,3]	U=25,0; $p=0,183$
<b>10–20-е сутки жизни</b>			
Грелин, нг/мл	0,777 [0,678; 0,993]	0,916 [0,856; 1,196]	U=107,0; $p=0,044$
Лептин, нг/мл	1,49 [0,91; 2,11]	0,76 [0,50; 1,14]	U=66,0; $p=0,011$
Лептин/грелин	1,79 [1,19; 2,69]	1,38 [0,77; 1,75]	U=65,0; $p=0,190$
Инсулин, мкМЕ/мл	15,6 [7,2; 34,8]	14,5 [9,8; 32,4]	U=59,5; $p=0,151$
ИФР-1, нг/мл	80,3 [48,4; 108,5]	70,0 [58,7; 121,0]	U=91,0; $p=0,598$
<b>1 месяц жизни</b>			
Грелин, нг/мл	0,781 [0,628; 0,859]	1,264 [0,733; 1,400]	U=45,0; $p=0,174$
Лептин, нг/мл	2,17 [1,22; 3,09]	1,52 [0,66; 1,89]	U=48,0; $p=0,327$
Грелин/лептин	2,18 [1,06; 3,65]	1,25 [0,92; 1,45]	U=50,0; $p=0,874$
Инсулин, мкМЕ/мл	9,9 [4,6; 16,0]	11,3 [6,7; 15,9]	U=30,0; $p=0,921$
ИФР-1, нг/мл	73,9 [44,9; 108,3]	71,4 [55,3; 94,3]	U=47,0; $p=0,971$

**Таблица 6**

**Корреляции концентрации гормонов и антропометрических показателей у крупновесных к сроку гестации новорожденных детей**

Table 6  
Correlation of hormone concentration and anthropometric parameters in large for gestational age newborns

Гормон	Антропометрический показатель							
	МТ, г	Перцентили МТ	z-score МТ	ДТ, см	ОГ, см	ОГр, см	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	z-score ИМТ
<b>3–7-е сутки жизни</b>								
Грелин, нг/мл	0,011	0,231	0,153	0,082	-0,216	0,164	-0,125	-0,032
Лептин, нг/мл	0,412**	0,354**	0,345	0,156	0,259	0,318	0,587**	0,553**
Инсулин, мкМЕ/мл	-0,543	-0,194	-0,190	-0,512	-0,331	-0,211	0,143	0,145
<b>10–20-е сутки жизни</b>								
Грелин, нг/мл	0,386*	0,438*	0,447*	0,328	0,203	0,061	-0,032	-0,030
Лептин, нг/мл	0,232	0,303	0,326	-0,063	0,113	0,233	0,457*	0,474*
Инсулин, мкМЕ/мл	0,381	0,287	0,310	-0,312	0,086	0,272	0,275*	0,283*

Примечания: \* связь показателей статистически значима при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$ .

новорожденных на 10–20-е сутки жизни и их антропометрических показателей (табл. 6) показал статистически значимую связь между грелином плазмы крови и МТ ( $r=0,386$ ), перцентилем МТ ( $r=0,438$ ), z-score МТ ( $r=0,447$ ). Выявлены ассоциации между уровнем грелина в раннем неонатальном периоде и величиной максимальной убыли массы тела ( $r=-0,328$ ,  $p < 0,05$ ). Обратная связь между грелином и величиной убыли массы тела у новорожденных может быть эффективной, стимулируя их аппетит и поддерживая адекватный обмен на этапе ранней адаптации ребенка и становления лактации у матери.

Данные табл. 6 свидетельствуют, что ассоциация инсулина сыворотки крови и антропометрических параметров в большинстве случаев не достигла уровней статистической значимости. Установлены умеренные прямые корреляционные связи между содержанием сывороточного лептина и МТ ( $r=0,412$ ,  $p < 0,05$ ), перцентилем МТ ( $r=0,354$ ,  $p < 0,05$ ), ИМТ ( $r=0,587$ ,  $p < 0,05$ ) детей на 3–7-е сутки жизни.

В Gr1 и Gr2 нами не установлены значимые корреляционные связи между содержанием грелина и уровнями других анализируемых гормонов. Результаты нашего исследования согласуются с результатами Özdemir Z.C., Akşit M.A., которыми не было обнаружено связи между грелином пуповинной крови и уровнями лептина, инсулина и глюкозы у маловесных, крупновесных и соответствующих сроку гестации новорожденных [27]. Ng P.C. и соавт. показано отсутствие ассоциации между грелином в плазме в первые сутки после рождения и лептином и инсулином как у доношенных, так и у недоношенных младенцев [28].

С целью оценки влияния вида вскармливания новорожденных на уровни грелина и адипокинов проведен дополнительный внутригрупповой анализ. Все новорожденные были разделены на 2 подгруппы: GrГ ( $n=55/80$ , 68,8%) – младенцы, получавшие исключительно грудное молоко, GrИ ( $n=25/80$ , 31,2%) – новорожденные, имевшие в питании частично или полностью заменители грудного молока. Нами не выявлено статистически значимых различий содержания грелина, лептина и ИФР-1 в раннем неонатальном периоде ( $p=0,703$ ,  $p=0,067$  и  $p=0,151$

соответственно). Грелин плазмы положительно коррелировал с объемом энтерального питания как у младенцев ГрГ ( $r=0,315$ ,  $p<0,05$ ), так и у детей ГрИ ( $r=0,345$ ,  $p<0,05$ ). В динамике неонатального периода уровни ИФР-1 сыворотки крови детей, получавших заменители грудного молока, были значимо выше аналогичного показателя младенцев с исключительно грудным вскармливанием (87,1 [81,2; 112,6] нг/мл против 63,1 [44,4; 72,0] нг/мл,  $U=28,0$ ,  $p=0,002$ ), что соответствует результатам других исследователей [29]. Уровень грелина плазмы крови в ГрГ на 10–20-е сутки жизни составил 0,817 [0,739; 1,012] нг/мл, ГрИ – 0,862 [0,682; 1,002] нг/мл,  $U=141,0$ ,  $p=0,783$ .

## ■ ВЫВОДЫ

1. Уровень грелина плазмы зависел от гендерной принадлежности ребенка. Содержание грелина плазмы крови девочек статистически значимо выше уровня мальчиков на 3–7-е сутки жизни ( $p=0,010$ ).
2. Не установлено значимой корреляции между содержанием грелина и сроком гестации доношенных новорожденных.
3. Уровень грелина плазмы крови крупновесных к сроку гестации новорожденных на 3–7-е сутки жизни не отличался от детей с нормальным физическим развитием ( $p=0,090$ ) при статистически значимо более низком показателе в позднем неонатальном периоде ( $p=0,044$ ). Уровни лептина у детей Гр1 выше по сравнению с Гр2 ( $p=0,047$  и  $p=0,011$  соответственно).
4. Содержание грелина не имело различий с учетом характера вскармливания детей ( $p=0,783$ ). Грелин плазмы положительно коррелировал с объемом энтерального питания независимо от вида вскармливания новорожденных.
5. Установлена корреляция уровня грелина на 10–20-е сутки жизни и массы тела ( $r=0,386$ ,  $p<0,05$ ). У новорожденных Гр1 отмечалась прямая корреляционная связь между уровнем лептина в раннем неонатальном периоде и массой тела ( $r=0,412$ ,  $p<0,01$ ), ИМТ ( $r=0,587$ ,  $p<0,01$ ) и z-score ИМТ ( $r=0,538$ ,  $p<0,01$ ).
6. Статистически значимая отрицательная связь между грелином и величиной убыли массы тела у новорожденных может быть эффективной, стимулируя их аппетит и обеспечивая адекватный обмен на этапе ранней адаптации ребенка и становления лактации у матери.
7. Результаты исследования свидетельствуют, что грелин может участвовать в процессе роста и регуляции аппетита на первом месяце жизни. Выявленные статистически значимые различия уровней лептина, ИФР-1 и грелина у новорожденных обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений нутритивного статуса.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало; сбор материала – В.А. Прилуцкая, Е.И. Дашкевич, написание текста – В.А. Прилуцкая, Т.А. Пискун, редактирование – В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало.

**Authors' contribution:** research concept and design – Prylutskaya V., Sukalo A.; collection of material – Prylutskaya V., Dashkevich E.; writing the text – Prylutskaya V., Piskun T.; editing – Prylutskaya V., Sukalo A.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasyukova O.V., Vitebskaya A.V. (2006) Ghrelin: biologicheskoe znachenie i perspektivy primeneniya v endokrinologii [Ghrelin: biological significance and prospects for use in endocrinology]. *Problems of Endocrinology*, vol. 52, no 2, pp. 3–7. (in Russian)
2. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, vol. 402, pp. 656–660. Available at: <https://doi.org/10.1038/45230>
3. Havkin A.I., Ajrumov V.A., Shvedkina N.O., Novikova V.P. (2020) Biologicheskaya rol' i klinicheskoe znachenie neuropeptidov v pediatrii: peptid YY i ghrelin [Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin]. *Clinical Practice in Pediatrics*, vol. 15, no 5, pp. 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92 (in Russian)
4. Atalayer D., Gibson C., Konopacka A., Geliebter A. (2013) Ghrelin and eating disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 40, pp. 70–82. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.08.011
5. Pohor A.L., Tschöp M.H., Müller T.D. (2018) Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, vol. 100, pp. 236–242. doi:10.1016/j.peptides.2017.12.015
6. Soori M., Mohammadi Y., Goodarzi M.T., Mahmoodi M. (2020) Relationship between breast milk ghrelin and infants' serum ghrelin and growth in breastfeeding infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pediatr. Rev.*, vol. 8, no 3, pp. 153–162. Available at: <http://jpr.mazums.ac.ir/article-1-276-en.html>
7. Van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. (2004) Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin [published correction appears in *Endocr Rev*. 2004 Oct;25(5):866]. *Endocr Rev.*, vol. 25, no 3, pp. 426–457. doi:10.1210/er.2002-0029
8. Steculorum S.M., Collden G., Coupe B., Croizier S., Lockie S., Andrews Z.B., Jarosch F., Klusmann S., Bouret S.G. (2015) Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. *J Clin Invest.*, vol. 125, no 2, pp. 846–858. doi:10.1172/JCI73688
9. Akalu Y., Molla M.D., Dessie G., Ayelegn B. (2020) Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems. *Int J Endocrinol.*, vol. 2020, 1385138. doi:10.1155/2020/1385138
10. Collden G., Ballard E., Parkash J., Caron E., Langlet F., Prevot V., Bouret S.G. (2014) Neonatal overnutrition causes early alterations in the central response to peripheral ghrelin. *Molecular metabolism*, vol. 4, no 1, pp. 15–24. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.10.003>
11. Patro-Malysza J., Trojnar M., Skórzyńska-Dziduszko K.E., Kimber-Trojnar Z., Darmochwał-Kolarz D., Czuba M., Leszczyńska-Gorzela B. (2019) Leptin and ghrelin in excessive gestational weight gain-association between mothers and offspring. *Int J Mol Sci.*, vol. 20, no 10, pp. 2398. doi:10.3390/ijms20102398
12. Allbrand M., Åman J., Lodefalk M. (2018) Placental ghrelin and leptin expression and cord blood ghrelin, adiponectin, leptin, and C-peptide levels in severe maternal obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, vol. 31, no 21, pp. 2839–2846. doi:10.1080/14767058.2017.1358262
13. Desai M., Gayle D., Babu J., Ross M.G. (2005) Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, vol. 288, no 1, pp. R91–R96. doi:10.1152/ajpregu.00340.2004
14. Abizaid A., Horvath T.L. (2012) Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. *Indian J Endocrinol Metab.*, vol. 16, Suppl. 3, pp. S617–S626. doi:10.4103/2230-8210.105580
15. Prodam F., Bellone S., Ricotti R., Monzani A., Genoni G., Gigliione E., Bona G. (2016) Hormones and gastrointestinal function of newborns. In: Buonocore G., Bracci R., Weindling M. (eds) *Neonatology*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-18159-2\_184-1
16. Kahveci H., Laloglu F., Kilic O., Ciftel M., Kara M., Laloglu E., Yildirim A., Orbak Z., Ertekin V., Cesur Y. (2015) Fasting and postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin values in preterm babies and their mothers: relationships among their levels, fetal growth, and neonatal anthropometry. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, vol. 28, no 8, pp. 916–921. doi:10.3109/14767058.2014.937693
17. González-Domínguez M.I., Lazo-de-la-Vega-Monroy M.L., Zaina S., Sabanero M., Daza-Benitez L., Malacara J.M., Barbosa-Sabanero G. (2016) Association of cord blood desacyl ghrelin with birth weight, and placental GHS-R1 receptor expression in SGA, AGA, and LGA newborns. *Endocrine*, vol. 53, no 1, pp. 182–191. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0833-1>
18. Moose J.E., Leets K.A., Mate N.A., Chisholm J.D., Houglund J.L. (2020) An overview of ghrelin O-acyltransferase inhibitors: a literature and patent review for 2010–2019. *Expert Opin Ther Pat.*, vol. 30, no 8, pp. 581–593. doi:10.1080/13543776.2020.1776263
19. Pryluckaya V.A., Sukalo A.V., Dashkevich E.I., Sapotnickij A.V. (2020) Harakteristika gormonal'nogo statusa krupnovesnykh novorozhhdennykh detej v dinamike pervogo mesyaca zhizni. [Characteristics of hormonal status of large for gestational age newborns during the first month of life]. *Pediatrics. Eastern Europe*, vol. 8, no 4, pp. 486–497. Available at: <https://doi.org/10.34883/PE.2020.8.4.001> (in Russian)
20. Han L., Li M., Yu X., Sun X., Wang D. (2014) Assay of adiponectin, leptin, true insulin and ghrelin levels in preterm human milk, and its relationship with infants growth. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, vol. 52, no 7, pp. 510–515.
21. Pryluckaya V.A., Solnceva A.V. (2016) Sovremennyye predstavleniya o vliyaniy adipocitokinov grudnogo moloka na rost i razvitiye detej pervykh mesyacev zhizni (obzor literatury) [Current views about the impact of breast milk adipocytokines on growth and development of children during the first months of life (a review)]. *Reproductive health. Eastern Europe*, vol. 6, no 3, pp. 367–379. (in Russian)
22. Cesur G., Ozzguner F., Yilmaz N., Dundar B. (2012) The relationship between ghrelin and adiponectin levels in breast milk and infant serum and growth of infants during early postnatal life. *J Physiol Sci.*, vol. 62, no 3, pp. 185–190. doi:10.1007/s12576-012-0193-z
23. Savino F., Fissore M.F., Grassino E.C., Nanni G.E., Oggero R., Silvestro L. (2005) Ghrelin, leptin and IGF-1 levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatr.*, vol. 94, no 5, pp. 531–537. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb01934.x
24. Savino F., Lupica M.M., Liguori S.A., Fissore M.F., Silvestro L. (2012) Ghrelin and feeding behaviour in preterm infants. *Early Hum Dev.*, vol. 88, Suppl. 1, pp. S51–S55. doi:10.1016/j.earlhdev.2011.12.028
25. Vásquez-Garibay E., Larrosa-Haro A., Guzmán-Mercado E., Muñoz-Esparza N., García-Arellano S., Muñoz-Valle F., Romero-Velarde E. (2020) Appetite-regulating hormones and anthropometric indicators of infants according to the type of feeding. *Food Sci Nutr.*, vol. 8, no 2, pp. 993–1000. doi:10.1002/fsn3.1381
26. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO. 2010. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> (accessed May 10, 2021).
27. Özdemir Z.C., Akşit M.A. (2020) The association of ghrelin, leptin, and insulin levels in umbilical cord blood with fetal anthropometric measurements and glucose levels at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, vol. 33, no 9, pp. 1486–1491. doi:10.1080/14767058.2018.1520828
28. Ng P.C., Lee C.H., Lam C.W., Chan I.H., Wong E., Fok T.F. (2005) Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, vol. 63, no 2, pp. 217–222. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02328.x
29. Ong K.K., Langkamp M., Ranke M.B., Whitehead K., Hughes I.A., Acerini C.L., Dunger D.B. (2009) Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: the Cambridge Baby Growth Study. *Am J Clin Nutr.*, vol. 90, no 1, pp. 156–161. doi:10.3945/ajcn.2008.27408

Подана/Submitted: 20.10.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: 2489861@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.005>  
УДК 616.15.-053.2(07):614.1:313.1

Волосовец А.П.<sup>1</sup>, Бекетова Г.В.<sup>2</sup>, Кривопустов С.П.<sup>1</sup>, Банадыга Н.В.<sup>3</sup>, Колоскова Е.К.<sup>4</sup>,  
Волосянко А.Б.<sup>5</sup>, Смиян А.И.<sup>6</sup>, Волосовец А.А.<sup>2</sup>, Карулина Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

<sup>3</sup> Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского,  
Тернополь, Украина

<sup>4</sup> Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

<sup>5</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

<sup>6</sup> Медицинский институт Сумского государственного университета, Сумы, Украина

Volosovets O.<sup>1</sup>, Beketova G.<sup>2</sup>, Kryvopustov S.<sup>1</sup>, Banadyha N.<sup>3</sup>, Koloskova O.<sup>4</sup>, Volosyanko A.<sup>5</sup>,  
Smiyan O.<sup>6</sup>, Volosovets A.<sup>2</sup>, Karulina Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

<sup>4</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>5</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>6</sup> Medical Institute of the Sumy State University, Sumy, Ukraine

## Болезни крови и кроветворных органов у детей Украины: постчернобыльская ретроспектива изменений заболеваемости, распространенности и инвалидности

Blood and Hematopoietic Diseases in Children of Ukraine:  
Post-Chernobyl Retrospective of Changes in Morbidity, Prevalence  
and Disability

### Резюме

**Введение.** Предметом исследования является анализ роста заболеваемости, распространенности и инвалидности вследствие болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма у детей Украины в постчернобыльском периоде.

**Цель.** Ретроспективный 24-летний анализ заболеваемости и распространенности болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма у детей Украины для определения возможности влияния на их развитие радиационного фактора.

**Материалы и методы.** Были использованы методы системного подхода, эпидемиологического, корреляционного, кластерного анализа данных медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины.

**Результаты.** Проведенное ретроспективное исследование с 1994 г. по 1997 г. позволило выявить, что у детей Украины 0–17 лет включительно наблюдается увеличение на 48,1% показателя

распространенности болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма, а также на 15,2% – заболеваемости с преобладанием выявления данной патологии у детей, пострадавших от последствий аварии на Чернобыльской АЭС, и детей из областей с территориями радиологического контроля. Самые высокие уровни заболеваемости детей с патологией крови наблюдались в Ивано-Франковской, Черкасской и Ровенской областях, характеризующихся наличием территорий радиологического контроля после чернобыльской катастрофы. С 1994 по 1997 г. показатель инвалидности вследствие данной патологии увеличился на 29,5%.

Установлена прямая и статистически значимая связь между распространенностью болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма у детей в возрасте 0–14 лет включительно в 2011 г. и популяционно-взвешенной эффективной дозой суммарного облучения всего тела жителей разных регионов Украины за период 1997–2011 гг. ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Вышеизложенное может свидетельствовать о влиянии последствий аварии на Чернобыльской АЭС в комплексе с другими факторами на возникновение и течение болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма у детей.

**Ключевые слова:** дети, заболеваемость, распространенность, инвалидность, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, радиация.

---

### Abstract

---

**Introduction.** The subject of the study was the growth analysis of morbidity, prevalence and disability due to diseases of the blood, hematopoietic organs, and certain disorders involving the immune mechanism in children of Ukraine.

**Purpose.** A retrospective analysis of the prevalence and incidence of blood and hematopoietic diseases among children to determine any possible influence of the radiation factor on children's development.

**Materials and methods.** While performing the study, we used the methods of systematic approach and different types of epidemiological, correlating and cluster analysis of data from medical statistics of the Ministry of Health of Ukraine in the period from 1994 to 2017.

**Results.** Retrospective study of data from 1994 to 1997 revealed that among Ukrainian children aged 0–17 years, the prevalence of diseases of the blood and hematopoietic system has increased by 48.1%, the incidence – by 15.2%. Also we discovered the predominance of detection of this pathology in children affected by the Chernobyl accident and children from areas with radiological control in the period after the accident. The highest incidence rates of blood pathology of children were observed in Ivano-Frankivsk, Cherkassy and Rivne regions, where radiological control was established after the Chernobyl disaster. The rate of disability due to this pathology has increased by 29.5% over the past 24 years. A direct and noticeable connection was revealed between the prevalence of diseases of the blood and hematopoietic organs in children aged 0–14 years in 2011 and the population-weighted effective dose of total body radiation of residents of different regions of Ukraine for the period of 1997–2011 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Presented facts may indicate the impact of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant on the incidence and course of diseases of the blood and hematopoietic system in children in combination with other factors.

**Keywords:** children, morbidity, prevalence, disability, diseases of the blood, hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism, radiation.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий наблюдается существенный рост заболеваемости детей болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями с вовлечением иммунного механизма (далее – БК) [1, 2]. Проявления БК, а также иммунных нарушений часто ассоциируются с нарушениями в неврологической сфере, которые возникали на фоне хронической гипоксии тканей центральной и периферической нервной системы и возможного дефицита витамина В<sub>12</sub>, что проявлялось синдромом церебральной недостаточности различной степени выраженности [3]. Анемии существенно влияют на качество жизни пациентов и их семей, отягощают течение коморбидных состояний [4].

Болезни крови в детском возрасте часто находят продолжение во взрослом возрасте. В последнее время обращают на себя внимание гемобласты и атипичное течение гипопластических анемий, склонность к тяжелому течению данных заболеваний, что может привести к быстрой инвалидизации ребенка [1, 2]. Очевидным является влияние на развитие БК состояния окружающей среды, а также образа жизни и питания ребенка [2, 4].

Существенные изменения произошли в заболеваемости детей БК после аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Безусловным следует признать негативное влияние на состояние здоровья детской популяции Украины и неудовлетворительное состояние окружающей среды страны в целом [5–7].

В результате выброса радиоактивных материалов из разрушенного 26 апреля 1986 г. четвертого блока ЧАЭС загрязнению подверглось более 53,5 тыс. квадратных километров территории Украины. К зонам радиоактивного загрязнения полностью или частично отнесены территории 9 областей (Киевская, Житомирская, Ровенская, Черниговская, Винницкая, Ивано-Франковская, Волынская, Черкасская, Сумская) [5, 8]. Анализ данных клинико-эпидемиологического регистра Национального научного центра радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины свидетельствует о том, что за последние 5 лет удельный вес детей с хроническими заболеваниями среди пострадавших контингентов остается высоким и колеблется от 70 до 74%, а индекс патологической пораженности варьирует от 5 до 6 [5]. Среди часто встречающихся болезней у ликвидаторов и их детей отмечают заболевания крови и кроветворения, заболеваемость которыми за время после аварии на ЧАЭС на контролируемых территориях возросла в 2,5 раза [8]. Также доказано, что снижение количества форменных элементов крови у детей из загрязненных регионов ассоциировалось с уровнем инкорпорированных радиоизотопов цезия [9, 10]. В то же время анализ показателей заболеваемости лейкозами детей, проживающих на загрязненных территориях Киевской, Житомирской, Черниговской областей, в послеаварийный период не позволил установить отличия в частоте возникновения острого лимфобластного, миелобластного лейкоза и хронической миелоидной лейкемии до и после аварии, а также по сравнению с уровнем в Украине в целом [5, 8]. Очевидно, что ухудшение состояния здоровья детей после аварии на ЧАЭС является результатом многофакторных воздействий, что требует дальнейшего углубленного изучения.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный 24-летний анализ заболеваемости и распространенности болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма для определения возможности влияния на их развитие радиационного фактора.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была проведена оценка динамики заболеваемости и распространенности БК у детей из разных областей Украины, в том числе загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Применялись методы статистической оценки и эпидемиологического анализа данных медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины (МЗ Украины) с 1994 по 2017 г. [11]. Отдельную группу наблюдения составляли дети, рожденные от участников ликвидации аварии на ЧАЭС или лиц, эвакуированных из зоны аварии, что стало основанием для отнесения их к числу граждан, пострадавших вследствие чернобыльской катастрофы.

Использовались методы статистического оценивания, в частности U-критерий знаковых рангов Манна – Уитни для сопоставления показателей заболеваемости БК детей из одних и тех же регионов Украины в 1994 и 2017 гг. Кластерный анализ уровней заболеваемости БК детского населения областей Украины проводили с использованием метода K-средних путем соотнесения показателей заболеваемости БК детского населения областей и г. Киева к уровню этого показателя в Украине и с учетом наличия территорий радиологического контроля (ТРК), которые возникли в результате аварии на ЧАЭС [12].

Для определения линейной зависимости и корреляции, а также степени связи между популяционно-взвешенными эффективными дозами в миллизивертах (мЗв) суммарного облучения всего тела жителей разных регионов страны во временной промежуток от 1997 г. по 2011 г. и уровнями заболеваемости БК у детей из разных регионов использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена [8, 11, 12]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного продукта STATISTICA 6 и Excel 2010.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди заболеваний детей болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма по распространенности занимают 11-е место из 17, что, однако, не уменьшает их значимости и влияния на качество жизни и развитие ребенка. В целом в 2017 г., по данным МЗ Украины, заболеваемость БК детей в возрасте 0–17 лет включительно составила 92 364 впервые выявленных случая, что соответствует 12,3 на 1 тысячу соответствующего детского населения (далее – на 1 тысячу детей). Из них у детей первого года жизни впервые выявлены 24 563 случая БК, или 68,63 случая на 1000 детей. В 2020 г. у детей первого года жизни было впервые выявлено 15 084 случая БК, или 55,5 на 1000 детей (4,6% от всех впервые зарегистрированных болезней в этом возрасте), что свидетельствует о существенном улучшении ситуации в этой возрастной группе вследствие изменения условий жизни.

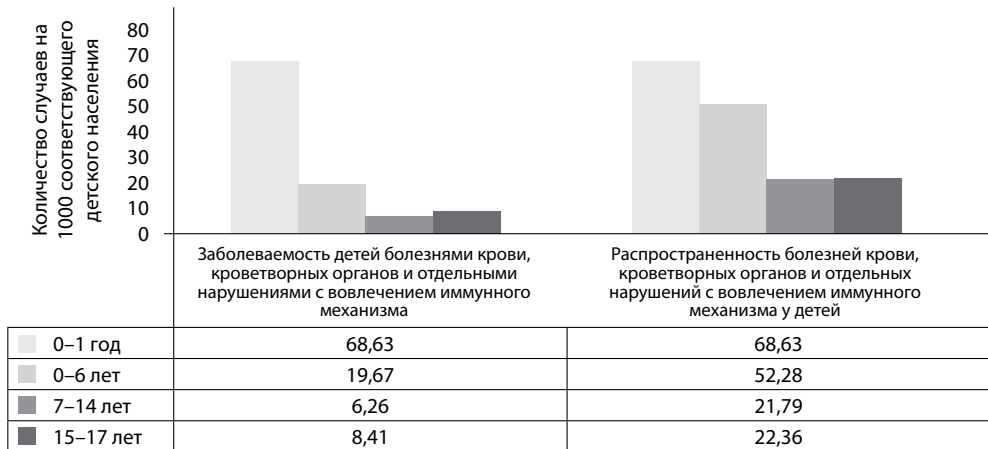


Распространенность БК в 2017 г. в детской популяции составила 262 928, или 34,52 случая на 1000 детей. Удельный вес заболеваемости детей БК среди заболеваний детского возраста составляет 0,93%.

Анемии, которые были впервые выявлены в 89 899 случаях, что соответствует 11,8 случая на 1000 детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно, составляют 97,3% впервые выявленных случаев БК. В подавляющем большинстве случаев у детей выявлялись железодефицитные анемии. У 596 детей в возрасте 0–17 лет включительно диагностирована гемофилия (0,08 на 1000 детей), из них у 48 детей впервые (0,0006 на 1000 детей). Иммунодефицитные состояния были зарегистрированы у 1783 (0,26 на 1000) детей, а впервые выявлены в 462 случаях. Саркоидоз был обнаружен у 1 ребенка. Другие нарушения с вовлечением иммунных механизмов, не классифицированные в других рубриках, были установлены у 680 детей (0,09 на 1000 детей), в том числе впервые – в 306 случаях (0,04 на 1000 детей).

У детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, в 2017 г. был впервые выявлен 7371 случай БК, или 19,0 на 1000 соответствующего детского населения, что в 1,5 раза превышало средний показатель заболеваемости БК детей в Украине. Распространенность БК у детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, составила 18 946, или 48,9 случая на 1000 детей, что в 1,4 раза превысило общегосударственный показатель распространенности БК. Анемии составили 95,7% от общего количества случаев БК у данного контингента детей.

В 1994 г. впервые выявлены 138 169 случаев БК, что составило 10,49 на 1000 детей. Распространенность БК у детей тогда составляла 306 594, или 23,3 случая на 1000 детей в возрасте от 0 до 17 лет, что меньше, чем сейчас. Наибольшее количество случаев БК в 2017 г. выявлено у детей в возрасте от 0 до 6 лет включительно – 67,3% (в 1994 г. – 68,0%) от общего



**Рис. 1. Изменения в распространенности и заболеваемости болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями с вовлечением иммунного механизма в зависимости от возраста ребенка детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно в 2017 г. (на 1000 соответствующего детского населения)**

Fig. 1. Changes in the prevalence and morbidity of children aged 0 to 17 years with diseases of the blood, hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism, depending on the age of the child in 2017 (per 1000 corresponding child population)

количества случаев, что свидетельствует о росте их количества по отношению к другим возрастным группам ввиду целого ряда причин, в том числе и увеличения заболеваемости детей анемиями, которые составляют большинство БК.

Как видно на рис. 1, в возрастном аспекте наименьшее количество впервые выявленных случаев БК наблюдалось в подростковом возрасте – 9,84% (в 1994 г. – 3,6%) от общего количества выявленных случаев БК, однако показатели заболеваемости и распространенности БК в этой возрастной когорте занимали промежуточную позицию между максимумом выявления БК у детей в возрасте от 0 до 6 лет включительно и минимумом выявления БК у школьников. Очевидно, указанное обусловлено уменьшением индекса накопления хронической патологии от 3,48 у детей в возрасте 7–14 лет включительно до 2,65 у детей в возрасте 15–17 лет включительно.

За последние годы в динамике наблюдается относительное уменьшение удельного веса выявления заболеваемости БК у детей в возрасте 7–14 лет включительно (от 28,4% до 22,9% от общего количества выявленных случаев) на фоне возрастания в 2,7 раза удельного веса впервые выявленных случаев у подростков от общего количества выявленных случаев. У детей в возрасте 0–6 лет включительно и 7–14 лет включительно в течение 24 лет наблюдения отмечалось уменьшение количества диагностированных БК на 2,5% и 5,9% соответственно.

Тревожным фактом является установленный нами рост в структуре заболеваемости и распространенности БК удельного веса анемий на фоне снижения выявления других видов болезней крови. Так, в 1994 г. удельный вес заболеваемости анемиями составил 89,2% от общей заболеваемости БК, а удельный вес распространенности – 89,7%. По состоянию на 2017 г. удельный вес заболеваемости детей анемиями возрос до 97,3%, а распространенности – до 96,2%. Таким образом, за 24 года произошла определенная трансформация в структуре БК у детей в виде возрастания в 1,1 раза удельного веса анемий на фоне уменьшения других поражений органов кроветворной системы, особенно у подростков (рис. 2).

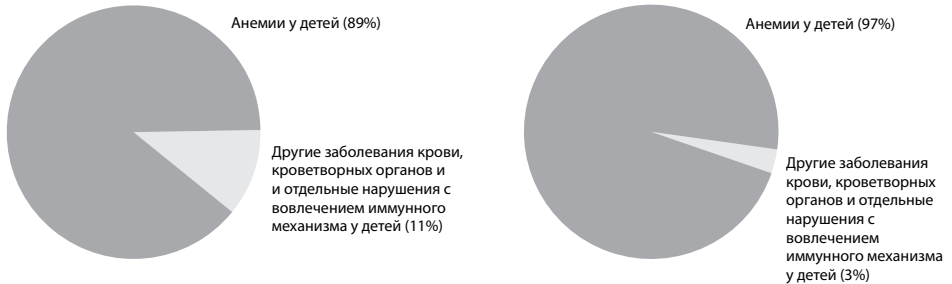
Очевидно, в основе этого явления лежит много факторов: наследственные, экологические, социально-экономические и особенно нерациональный характер питания.

Проведенный нами ретроспективный анализ заболеваемости и распространенности БК у детей за 24 года наблюдений позволил определить, что в Украине наблюдается рост выявления БК. Так, заболеваемость БК у детей Украины выросла на 15,2% ( $p > 0,05$ ), а распространенность БК – на 48,1% ( $p < 0,05$ ). Схожая динамика отмечалась и в отношении анемий как основной составляющей в структуре заболеваемости БК.

Наибольшее количество случаев БК в 2017 г. было впервые выявлено в Ивано-Франковской (28,6 случая на 1000 детей), Ровенской (22,1), Черкасской (21,3), Черновицкой (19,7), Закарпатской (19,4), Винницкой (18,1), Кировоградской (14,3), Херсонской (13,1) областях. Из 9 вышеуказанных областей четыре: Ивано-Франковская, Ровенская, Черкасская и Винницкая – имеют в своем составе ТРК после чернобыльской аварии. Другие области с показателем высокой заболеваемости БК

Структура заболеваемости детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями с вовлечением иммунного механизма в 1994 году

Структура заболеваемости детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями с вовлечением иммунного механизма в 2017 году

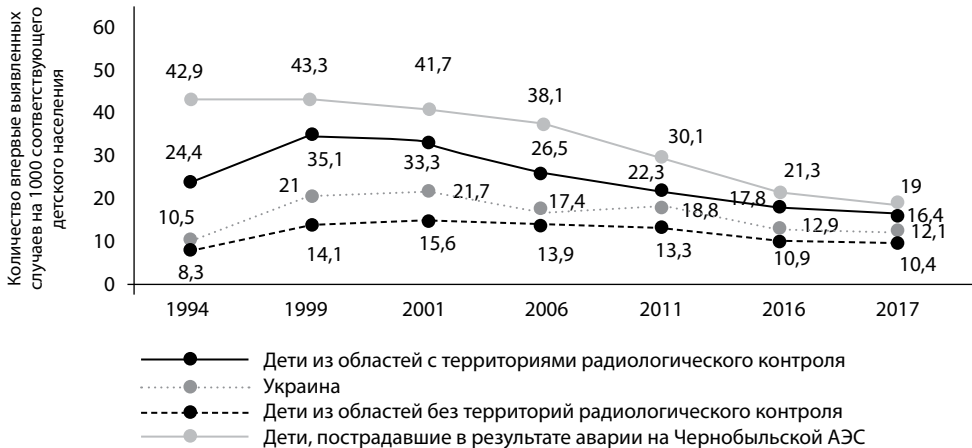


**Рис. 2. Динамика роста удельного веса анемий у детей Украины среди болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма за 24 года наблюдений**

Fig. 2. Dynamics of growth of statistical specific weight of anemias in children of Ukraine among other diseases of blood, hematopoietic organs and separate disorders with involvement of the immune mechanism for 24 years of observations

имеют развитую инфраструктуру, характеризующуюся экотоксической нагрузкой на окружающую среду.

В целом отметим, что в 5 из 9 областей с ТРК показатель заболеваемости детей БК превышал общегосударственный показатель. При этом сравнительно невысокие показатели заболеваемости детей БК наблюдались в: Луганской (8,6 на 1000 детей), Запорожской (8,0), Одесской (6,8) областях и г. Киеве (7,0).



**Рис. 3. Сравнительная динамика показателей заболеваемости детей Украины болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями с вовлечением иммунного механизма детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, детей из областей с территориями радиологического контроля, детей из областей без территорий радиологического контроля (1994–2017 гг.)**

Fig. 3. Comparative dynamics of indicators of morbidity of children in Ukraine with diseases of the blood, hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism, children affected by the Chernobyl accident, children from areas with radiological control areas, and children from areas without radiological control (1994–2017)

В 1994 г. среди лидеров по заболеваемости БК у детей были следующие регионы: Черкасская (46,9 случая на 1000 детей), Ивано-Франковская (36,4), Ровенская (32,5), Тернопольская (23,7), Черновицкая (22,3), Винницкая (21,4), Житомирская (17,2) и Закарпатская (17,1) области.

Низкие уровни заболеваемости детей БК наблюдались в г. Севастополе (1,7 случая на 1000 детей), а также Луганской (3,1) Донецкой (3,2), Запорожской (2,9) областях. Тогда во всех 9 основных областях с ТРК показатель заболеваемости детей БК превышал общеукраинский показатель. Следовательно, 27 лет назад среди областей-лидеров по уровням заболеваемости находилось численно значительно больше областей с ТРК. В целом же показатели заболеваемости БК у детей, проживающих в областях с ТРК, в начале 90-х годов существенно превышали общегосударственные показатели и уровни заболеваемости детей БК в других областях страны, не загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС (рис. 3). Это также возможно объяснить и тем, что по прошествии 8 лет после аварии существовал ряд вынужденных ограничений для людей из этих районов и проблем социального обеспечения таких территорий в первые годы независимости.

Стоит отметить, что в течение 24 лет наблюдения в Донецкой, Луганской, Харьковской, Запорожской, Херсонской, Днепропетровской, Одесской областях отмечался наибольший рост заболеваемости детей БК, на 118,4–240,3% по сравнению с заболеваемостью детей БК в 1994 г. В то время как в Тернопольской, Черкасской, Черниговской, Ровенской, Хмельницкой и Львовской областях заболеваемость детей БК уменьшалась, что, возможно, связано с улучшением качества жизни и уменьшением во времени влияния ксенобиотиков ввиду уменьшения промышленного потенциала.

В целом показатель заболеваемости БК детского населения из областей с ТРК уменьшился за 24 года на 32,8%, а у детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, он уменьшился еще более значительно – на 55,7%. В противовес этому у детей из областей без ТРК показатель заболеваемости БК за 24 года наблюдений в динамике возрос на 25,3% (в основном за счет увеличения выявления анемий), что и обусловило увеличение на 15,2% показателя заболеваемости детей Украины БК за этот период.

С 1994 г. до 1999 г. наблюдался более выраженный рост показателя заболеваемости БК во всех исследуемых группах: от 5% до 43,5% на фоне умеренного снижения заболеваемости БК у детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Начиная с 2000 г. во всех группах детей мы наблюдали уменьшение показателя заболеваемости БК, что может быть следствием стабилизации социально-экономического положения в стране и действительных мер по коррекции экологической ситуации.

В 2017 г. показатель заболеваемости БК детей из областей с ТРК превышал общегосударственный показатель на 35,6%, а показатель заболеваемости БК у детей из других областей – на 57,7%. В течение всего периода наблюдения показатель заболеваемости БК детей из областей с ТРК существенно превышал общегосударственный показатель заболеваемости БК детей из областей без территорий радиологического контроля ( $p < 0,05$ ).

В свою очередь, показатель заболеваемости БК у детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, был выше (на 15,8%) аналогичного

показателя у детей из областей с ТРК и значительно превышал (на 57,0%) общегосударственный уровень заболеваемости. А вот показатель заболеваемости БК детей из областей без ТРК он превышал в 1,8 раза, или на 82,7% (рис. 3).

Очевидно, что дети, пострадавшие вследствие аварии на ЧАЭС, по своим показателям несущественно отличались от показателей заболеваемости БК детей из областей с территориями радиологического контроля ( $p > 0,05$ ). Также показатели заболеваемости БК данного контингента на протяжении всех 24 лет значительно превышали общегосударственный уровень показателя заболеваемости детей БК и соответствующий показатель у детей из условно «чистых» областей ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, за последние 24 года произошла определенная конвергенция исследуемых показателей, поскольку в 1994 г. уровень заболеваемости БК детей, пострадавших от аварии на ЧАЭС, превышал общегосударственный показатель в 4 раза, а показатель заболеваемости БК детей из областей с ТРК – почти в два раза (рис. 3). Косвенно это может свидетельствовать о возможном влиянии последствий крупнейшей техногенной катастрофы на возникновение и течение БК у детей, пострадавших от нее, и тех детей, которые постоянно проживали в областях с зонами усиленного радиэкологического контроля.

По результатам проведенного анализа нами также установлено, что коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) составлял 0,458, а связь между распространенностью болезней крови и кроветворных органов у детей в возрасте 0–14 лет включительно в 2011 г. и популяционно-взвешенной эффективной дозой (в мЗв) суммарного облучения всего тела жителей разных регионов Украины за период 1997–2011 гг. была прямой и заметной ( $p < 0,05$ ). Связь между заболеваемостью БК и популяционно-взвешенной эффективной дозой была также прямой и умеренной силы, но недостоверной ( $p > 0,05$ ).

В Украине сохраняется высокий уровень распространенности БК, что определяет значительное количество детей, у которых сформировалась инвалидность вследствие данной патологии.

Так, в 2020 г. в Украине впервые зарегистрированы 1588 детей с инвалидностью вследствие БК, что составило 2,1 случая на 1000 детей. Впервые была установлена инвалидность 125 детям с БК, что соответствует 0,2 случая на 1000 детей. Отметим, что самые высокие показатели инвалидности детей вследствие БК наблюдались именно в областях, которые характеризовались наличием территорий радиологического контроля: Киевской – 3,1 на 1000 детей, Черниговской – 2,8 на 1000 детей, Ивано-Франковской – 2,8 на 1000 детей, Винницкой – 2,6 на 1000 детей, Волынской – 2,5 на 1000 детей, Сумской – 2,3 на 1000 детей.

В 1994 г. показатель инвалидности вследствие БК составил 1,5 на 1000 детей, что на 29,5% меньше уровня в 2017 г. Удельный вес инвалидности вследствие БК среди других причин за 24 года наблюдений уменьшился с 1,5% до 1,0%, что, очевидно, является результатом эффективного внедрения в Украине современных лечебно-диагностических технологий.

Кластеризация областей Украины в зависимости от уровней заболеваемости БК и наличия в области ТРК представлена в таблице.

### Кластеризация областей Украины в зависимости от показателей заболеваемости детей болезнями крови и кроветворной системы

Clustering regions of Ukraine depending on the incidence rates of children with diseases of the blood and hematopoietic organs

Уровень заболеваемости детей болезнями крови	Области с территориями радиологического контроля	Области без территорий радиологического контроля
Области с уровнем заболеваемости детей болезнями крови и кроветворных органов выше общегосударственного показателя	Ивано-Франковская Черкасская Ровенская	Черновицкая Закарпатская
Области с уровнем заболеваемости детей болезнями крови и кроветворных органов, близким к общегосударственному показателю	Винницкая Житомирская Волынская Киевская Сумская	Кировоградская Херсонская Харьковская Хмельницкая Днепропетровская Николаевская Тернопольская Полтавская Донецкая Львовская
Области с уровнем заболеваемости детей болезнями крови и кроветворных органов ниже общегосударственного показателя	Черниговская	Луганская Запорожская г. Киев Одесская

Самые высокие уровни заболеваемости детей БК наблюдались в Ивано-Франковской, Черкасской и Ровенской областях, которые характеризуются наличием территорий радиологического контроля после чернобыльской катастрофы. Среди других областей явными лидерами по заболеваемости детей БК были лишь две области – Черновицкая и Закарпатская.

Невысокие уровни заболеваемости БК у детей из г. Киева, Одесской, Запорожской, Луганской и Черниговской областей можно объяснить уровнем жизни и характером питания населения этих регионов. Возможную роль играет и гиподиагностика, что требует внесения необходимых изменений в подготовку детских и семейных врачей.

### ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период с 1994 г. по 2017 г. в Украине отмечалось возрастание на 48,1% распространенности болезней крови и кроветворной системы у детей; на 15,2% – заболеваемости с преобладанием выявления этой патологии среди детей, пострадавших от последствий аварии на Чернобыльской АЭС, и детей из областей с территориями радиологического контроля, возникшими после аварии.

Была установлена прямая и заметная связь между распространенностью болезней крови и кроветворных органов у детей в возрасте 0–14 лет включительно в 2011 г. и популяционно-взвешенной эффективной дозой суммарного облучения всего тела жителей разных регионов Украины за период 1997–2011 гг. ( $p < 0,05$ ).

Вышеизложенное может свидетельствовать о вероятном влиянии последствий аварии на Чернобыльской АЭС на возникновение и течение болезней крови и кроветворной системы у детей в комплексе с другими факторами.

**Финансирование.** Финансирование данного исследования проводилось за счет госбюджетной НИР кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Код государственной регистрации 0120U100804.

**Funding.** Funding for this study was carried out at the expense of the state budget research work of the Department of Pediatrics No. 2 of the Bogomolets National Medical University. State registration code 0120U100804.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн – Волосовец А.П., Бекетова Г.В., Банадыга Н.В.; сбор материала и анализ – Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Смиян А.И.; написание текста – Волосовец А.П., Волосовец А.А., Колоскова Е.К., Карулина Ю.В.; редактирование – Бекетова Г.В., Волосьянко А.Б.

**Authors' contribution:** concept and design – Volosovets O., Beketova G., Banadyha N.; collection of material and analysis – Volosovets O., Kryvopustov S., Smiyan O.; text writing – Volosovets O., Volosovets A., Koloskova O., Karulina Yu.; editing – Beketova G., Volosyanko A.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raetz E. (2017) Advances in pediatric hematology/oncology. *Curr Opin Pediatr.*, vol. 9, no 1, pp. 1–2. doi: 10.1097/MOP.0000000000000448. PMID: 27870690
- Rachael F., Grace F.G., Russell E. (2019) Ware Pediatric Hematology. *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 33, no 3, pp. XIII–XIV. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.02.001>
- Ramaekers V.T., Sequeira J.M., Quadros E.V. (2016) The basis for folinic acid treatment in neuro-psychiatric disorders. *Biochimie*, vol. 26, pp. 79–90. doi: 10.1016/j.biochi.2016.04.005. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27068282.
- Hunger S.P. (2013) Introduction and overview to issue on new developments in pediatric hematology/oncology. *Curr Opin Pediatr.*, vol. 25, no 1, pp. 1–2. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835c15a0. PMID: 23274431.
- (2016) *Trydtsyat' rokiy Chornobyl's'koyi katastrofy: radiolohichni ta medychni naslidky. Natsional'na dopovid' Ukrainy* [Thirty years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences. National report of Ukraine]. SI "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. (in Ukrainian)
- Serdnyuk A., Stus V., Lyashenko V. (2011) *Ekolohiya dovkillya ta bezpeka zhyttyedyial'nosti naseleynna u promyslovkykh rehionakh Ukrainy* [Ecology of the environment and safety of life of the population in the industrial regions of Ukraine]. Dnepropetrovsk: Porogi. (in Ukrainian)
- Volosovets O., Kryvopustov S., Volosovets T., Abaturon O., Kryuchko T. (2019) Changes in health status of child population of Ukraine after Chernobyl catastrophe. *Wiadomości Lekarskie*, vol. LXXII, no 10, pp. 1974–1976.
- Baloga V., Kholosha V., Evdin A. (2011) *25 let Chernobyl's'koy katastrofy. Bezopasnost' budushchego. Natsional'nyy doklad Ukrainy. Radiologicheskiye i meditsynskiyе posledstviya Chernobyl's'koy katastrofy*. [25 years of the Chernobyl disaster. Security of the future. National report of Ukraine. Radiological and medical consequences of the Chernobyl disaster]. Ministry of Emergencies of Ukraine. Kiev. KIM. (in Ukrainian)
- Stepanova E., Karmaus W., Naboka M. (2008) Exposure from the Chernobyl accident had adverse effects on erythrocytes, leukocytes, and platelets in children in the Narodichesky region, Ukraine: a 6-year follow-up study. *Environ. Health*, vol. 7, p. 21. doi: 10.1186/1476-069X-7-21.
- Lindgren A., Stepanova E., Vdovenko V. (2015) Individual whole-body concentration of <sup>137</sup>Cesium is associated with decreased blood counts in children in the Chernobyl-contaminated areas, Ukraine, 2008–2010. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, vol. 25, pp. 334–342. doi: 10.1038/jes.2013.60.
- Zabolotko V. (2020) *Nadannya medychnoyi dopomohy dityam 0–17 rokiy u zakladakh okhorony zdorov'ya, shcho perebuvalyut' u sferi upravlinnya MOZ Ukrainy: statystychno-analitychnyy dovidnyk 1994–2018* [Provision of medical care to children aged 0–17 in health care institutions under the management of the Ministry of Health of Ukraine: statistical and analytical reference book 1994–2018] [elektronnyj resurs]. Available at: <https://www.ukrmedstat@medstat.gov.ua> (in Ukrainian)
- Rebrova O. (2018) *Statisticheskiy analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniy paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica software]. Moscow: MediaSfera. (in Russian)

Подана/Submitted: 23.06.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: volosovec@ukr.net

Tsodikova O.<sup>1</sup>, Harbar K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv International Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Цодикова О.А.<sup>1</sup>, Гарбар Е.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковский международный медицинский университет, Харьков, Украина

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

## Problematic Issues of Insulin Resistance in Adolescent Girls with Body Mass Index Disorders

Проблемные вопросы инсулинорезистентности у девочек  
подросткового возраста с нарушениями индекса массы тела

---

### Abstract

---

**Introduction.** Obesity is recognized as the most important factor leading to the formation of insulin resistance. In clinical practice, insulin resistance is also found in persons with normal body weight. The study of carbohydrate metabolism in case of body mass index disorders has special relevance in adolescence, since sexual development is accompanied by decrease of insulin sensitivity and formation of the so-called pubertal insulin resistance.

**Purpose.** The goal is to study the glycemic status in adolescent girls, taking into account the body mass index and the stage of puberty.

**Materials and methods.** 124 girls of 8–15 years old have been examined. They were distributed into observation groups, according to the results of calculating the body mass index (BMI), according to the SDS criteria: underweight, overweight/obese, and normal body weight. In order to identify disorders of carbohydrate metabolism in the observation groups, the level of glucose and immunoreactive insulin was determined, and the index of insulin resistance was calculated.

**Results.** There were no significant differences between the groups in the content of glucose in the blood serum. The number of girls whose insulin levels exceeded physiological values was the highest in the overweight/obese group (59.3%). Significantly fewer girls with hyperinsulinemia were found in groups with underweight and normal body weight (21.4% and 25.9%, respectively). Increase of the average indices of the HOMA-IR index was noted as the body mass increased. It was revealed that regardless of the parameters of body weight in the prepubertal and early pubertal periods, the level of functional systems tension increases, which is associated with specific features of growth and development that affect the formation of preadaptive characteristics of the organism.

**Conclusions.** The presence of hyperinsulinemia in adolescent girls with altered body weight, even in the presence of normoglycemia, completely justifies early preventive measures, taking into account the age and individual typological characteristics of the organism.

**Linking of this work with scientific programs, plans, themes.** The article is a fragment of the research work of the Department of Polyclinic Pediatrics of the KhMAPE «Social, medical-biological and clinical aspects of health formation in the childhood: prognosis – early diagnostics – prevention of chronic somatic pathology» (state registration number 0111 U003590).

**Keywords:** girls, puberty, body mass index, insulin resistance, carbohydrate metabolism.



---

**Резюме**

---

**Введение.** Ожирение признано важнейшим фактором, приводящим к формированию инсулинорезистентности. В клинической практике инсулинорезистентность обнаруживают и у лиц с нормальной массой тела. Изучение углеводного обмена при нарушениях индекса массы тела приобретает особую актуальность в подростковом возрасте, поскольку половое развитие сопровождается снижением инсулиновой чувствительности с формированием так называемой пубертатной инсулинорезистентности.

**Цель.** Изучить гликемический статус у девочек подросткового возраста с учетом индекса массы тела и стадии пубертата.

**Материалы и методы.** Обследовано 124 девочки в возрасте 8–15 лет, которые были распределены в группы наблюдения по результатам расчета индекса массы тела согласно критериям SDS: с дефицитом массы тела, с избыточной массой тела / ожирением и с нормальной массой тела. С целью выявления нарушений углеводного обмена в группах наблюдения определяли уровень глюкозы, иммунореактивного инсулина, рассчитывали индекс инсулинорезистентности.

**Результаты.** По содержанию глюкозы в сыворотке крови достоверных различий между группами обнаружено не было. Количество девочек, у которых уровень инсулина превышал физиологические значения, было наибольшим в группе с избыточной массой тела / ожирением (59,3%). Значительно меньше девочек с гиперинсулинемией обнаружено в группах с дефицитом массы тела и нормальной массой тела (21,4% и 25,9% соответственно). Увеличение средних показателей индекса HOMA-IR отмечалось по мере возрастания показателей массы тела девочек-подростков. Установлено, что независимо от параметров массы тела в препубертатном и раннем пубертатном периодах повышается уровень напряженности функциональных систем, что связано со специфическими особенностями роста и развития, которые влияют на формирование преадаптивных особенностей организма.

**Выводы.** Наличие гиперинсулинемии у девочек-подростков с измененной массой тела, даже при наличии нормогликемии, вполне оправдывает проведение ранних профилактических мероприятий с учетом возрастных и индивидуально-типологических особенностей организма.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Статья является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры поликлинической педиатрии ХМАПО «Соціальні, медико-біологічні та клінічні аспекти формування здоров'я у дитячому віці: прогнозування – рання діагностика – профілактика хронічної соматичної патології» (государственный регистрационный номер 0111 U003590).

**Ключевые слова:** девочки, пубертат, индекс массы тела, инсулинорезистентность, углеводный обмен.

---

## ■ INTRODUCTION

Sexual development is an integral part of the girl's puberty, as a period of physiological and psychological changes that helps to adapt to independent living physically and socially. The process of puberty changes is staged, which is based on a strict cyclic interaction of hypothalamic structures, pituitary gland and gonads, which is associated with the girls reproductive system formation.

Factors influencing a girl's puberty period include quality of nutrition, physical and emotional stress, as well as social environment [3, 10, 15]. Deviation of body weight in one or other direction can have a negative impact on the sexual development of adolescents [4].

WHO experts recommend the use of body mass index (BMI) for physical development screening assessment, diagnosis of both underweight and overweight, determining the risk of various diseases. Body mass index (BMI), is recognized as one of the most important indicators of physical development [17]. High rates of BMI are associated with obesity, metabolic disorders, cardiovascular disease (CVD), diabetes mellitus (DM), and low rates show protein-energy deficiency, menstrual cycle disorders and the synthesis of sex hormones in girls, further development of gynecological diseases and obstetric complications in them [8, 13, 16].

Not pronounced excess body weight (EBW) or body weight deficiency (BWD), which does not exceed 10–19% of the reference values, tend to remain out of the attention of doctors, parents and teachers. However, a large number of adolescents with EBW need medical monitoring to prevent obesity, CVD of atherogenic genesis, hormonal disorders [5, 7, 9, 11, 18]. Very few references have been found in the scientific literature, with regard to BWD, this fact should also attract the attention of experts in order to prevent reproductive health disorders in women since childhood.

Sexual development is accompanied by decrease in insulin sensitivity and the formation of so-called puberty insulin resistance (IR) and increase in insulin levels, causing widespread of metabolic disorders in adolescents [12, 19]. In the period of puberty in conditions of constant restructuring of hypothalamic structures functioning and changes in rhythm and volume of hormone secretion, autonomic activity of IR, hyperinsulinemia (HI) and hypersympathicotonia mutually potentiate, also activating the mechanisms that contribute to the formation of metabolic syndrome (MS) [1, 2, 6, 14, 20].

Therefore, it is important to study the peculiarities of metabolism, in particular carbohydrates, in contemporary adolescent girls having weight disorders (overweight and underweight) at the stage of outpatient monitoring, which is the subject of the study.

The number of scientific works devoted to the study of metabolism peculiarities in contemporary adolescent girls having weight disorders (overweight and underweight) at different stages of puberty is extremely limited, and became the subject of this study.

## ■ PURPOSE OF THE STUDY

Is to study the adolescent girls glycemic status, taking into account the body mass index and puberty stage.

## ■ MATERIALS AND METHODS

124 girls aged 8–15 years have been examined. They were distributed into groups for monitoring the results of the body mass index (BMI) according to the criteria (SDS – standard deviation score): the 1<sup>st</sup> group – having body mass deficiency (BMD) – 40 children, the 2<sup>nd</sup> group – having excess body weight/obesity (EBW/O) – 42 children, the 3<sup>rd</sup> group – having normal body weight (NBW) – 42 children.

The level of sexual development (SD) was determined according to W.A. Marshal, J.M. Tanner. Therefore, adolescents were distributed into the following subgroups: the first subgroup (prepubertate, PP) – children aged 8–11 years with no secondary sexual characteristics (SSC); the second subgroup (early puberty, EP) – adolescents aged 10–13 years, whose SD

level corresponded to II-III stages according to Tanner; in the third subgroup (actual puberty, AP) there were teenagers aged 14-15 years whose SD level corresponded respectively to IV-V stages according to Tanner.

In order to detect early carbohydrate metabolism disorders in adolescent girls, glycemic status was determined in terms of fasting glucose and insulin levels index, using a standard glucose tolerance test based on the HOMA-IR cardiac insulin resistance index and the area under the glucose curve. Glucose levels were studied on a biochemical analyzer «Statfax 1904» (USA); level of immunoreactive insulin (IRI) was determined by the method of immunoenzyme analysis (IEA) on the analyzer «Stat Fax 303 Plus» (USA) with sets of reagents DRG (USA). The calculation of the HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) was performed according to the formula: fasting insulin (mIU/ml) x fasting glucose (mmol/L) : 22.5.

Clinical and statistical methods based on variational statistics, probability distribution of signs and methods of estimating the probability of the obtained results have been used in the study. The average values of indicators and their errors were determined by the formula of the average value of relative indicators.

The degree of probable difference between the mean values was determined using Student's t criterion. The difference between the mean values of the two groups was considered probable at  $t \geq 2$ , which corresponds to a high level of results reliability (over 95.0%) and a high level of probability ( $p < 0.05$ ).

## ■ RESULTS AND DISCUSSION

It was found that the median and interquartile range of fasting glucose level in the group of girls having BMD (4.7 mmol/L [4.3–5.3]) differed reliably from girls having EBW/O (4.4 mmol/L [3.5–5.8]) and NBW (4.3 mmol/L [3.7–4.8]). Among girls having EBW/O the interquartile range of this indicator was a bit wider, but the parameters were in line with the age norm.

The median glucose level was reliably higher in the I<sup>st</sup> observation group (in girls having BMD) compared with the II<sup>nd</sup> (EBW/O) and the III<sup>rd</sup> (NBW) groups ( $p < 0.05$ ); no reliable differences were found between groups II and III ( $p > 0.05$ ). When studying of glucose levels, taking into account the degree of obesity, there was a tendency of increasing this indicator as the body mass index increases: it was the II<sup>nd</sup> group where there was one case of hyperglycemia (in the presence of grade 2 obesity, BMI=35.8).

According to the results of the research, based on a survey of 372 children at different stages of puberty, the average values of insulin resistance were proposed and it was concluded that their values progressively increase as a teenager matures. We also analyzed the features of carbohydrate metabolism in the observation groups at different stages of puberty: in prepuberty (PP), early puberty (EP) and actual puberty (AP).

There were no reliable differences between the subgroups in the serum glucose content (table 1).

Analyzing the level of insulin in the observation groups, we established the median and interquartile range of its values: BMD – 22.9 mIU/ml [14.2; 31.8], ENW/O – 36.5 mIU/ml [5.0; 127.1], NBW – 20.5 mIU/ml [2.2; 42.6].

The average insulin values in girls having BMD and NBW did not differ reliably:  $22.9 \pm 0.9$  mIU/ml and  $20.5 \pm 2.0$  mIU/ml ( $p > 0.05$ ), but a high degree

**Table 1**  
**Serum glucose content in adolescent girls taking into account BMI and stage of sexual development**

Observation groups	Division into subgroups depending on the stage of sexual development (M±m), mmol/L			p
	prepuberty, n=17	early puberty, n=29	actual puberty, n=25	
BMD	4.5±0.1	4.8±0.1	4.3±0.1	a-b>0.05 a-c>0.05 b-c>0.05
EBW/O	4.6±0.3	4.2±0.2	4.5±0.2	a-b>0.05 a-c>0.05 b-c>0.05
NBW	4.3±0.1	4.6±0.1	4.2±0.1	a-b>0.05 a-c>0.05 b-c>0.05

Notes: a – prepuberty; b – early puberty; c – actually puberty.

of differences was found in comparison with EBW/O group, where the value is  $36.5 \pm 5.4$  mIU/ml ( $p < 0.001$ ).

The number of girls whose insulin levels exceeded physiological values was the highest in group II (59.3%), lower – in groups I and III (21.4% and 25.9%). The presence of HI in normoglycemia, as a rule, indicates insulin resistance, which is a precursor to the development of type 2 diabetes. Today, it is proven that obesity is the most important factor leading to the formation of insulin resistance (IR). Many researchers have found a close correlation between an increase in waist volume, which indicates the presence of abdominal obesity, and the severity of IR. However, in some cases, IR is observed in people with normal body weight, in the absence of abdominal obesity. There is an assumption that in such patients the decrease in tissue sensitivity to insulin is genetically programmed.

One of the most interesting theories is the hypothesis of the relationship of IR with low body weight of children at birth. It is assumed that malnutrition of the fetus in utero leads to a persistent violation of tissue sensitivity to insulin, the tendency to obesity in adulthood, and subsequently leads to the formation of other manifestations of MS. In this regard, we carefully studied the medical records and found that prematurity at birth was probably more common among children having EBW/O (21.4±6.35%) compared to children having BMD (5.0±3.4%) and NBW (4.8±3.3%) ( $p < 0.05$ ).

Insulin threshold levels, according to various authors, are in the range of 11.0–20.0 mIU/ml (in clinical practice, the range of 11.0–15.3 mIU/ml is more often used). The presence of hyperinsulinemia in the group of girls having NBW and BMD can be considered as compensation necessary to overcome IR and maintain normal glucose transport into cells. Since insulin can affect a variety of metabolic processes, in adolescent girls in this case, it synchronizes the processes of growth and puberty with the optimal level of metabolism in the body. The values of IR indicators progressively increase during puberty. In obese girls, this factor can be pathological and contribute to the emergence and development of metabolic, hemodynamic and organ disorders, which lead to the development of type 2 diabetes and dyslipidemia.

**Table 2**  
**Serum insulin content in adolescent girls taking into account BMI and stage of sexual development**

Observation groups	Division into subgroups depending on the stage of sexual development (M±m), mIU/ml			p
	prepuberty, n=17	early puberty, n=29	actually puberty, n=25	
BMD	14.2±0.2	25.3±9.8	22.1±1.1	a-b<0.05 a-c<0.05 b-c>0.05
EBW/O	34.2±9.8	37.2±10.9	36.4±10.1	a-b>0.05 a-c>0.05 b-c>0.05
NBW	14.2±1.1	21.5±4.3	27.3±5.6	a-b<0.05 a-c<0.05 b-c<0.05

Notes: a – prepuberty; b – early puberty; c – actually puberty.

In PP, EP and AP, the average insulin levels in the entire sample tended to increase in values as the girls' body matured (table 2).

It is interesting to find a reliable increase in the average insulin levels among girls of the II<sup>nd</sup> group having the presence of obesity of the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> degrees (33.3±4.2 mIU/ml and 67.9±5.4 mIU/ml) compared to those BMD and NBW (22.9±0.9 mIU/ml and 20.5±2.0 mIU/ml) (p<0.001). However, the lower level of this indicator in 1/3 girls of group II (8.5±0.9 mIU/ml) in comparison with the group having BMD and NBW (p<0.001) remains unclear.

Insulin levels in girls having EBW/O, while remaining consistently high at all stages of sexual development, tended to increase at the stage of early puberty, in the absence of significant differences (p>0.05). In girls having BMD at the stage of early puberty there was a sharp rise in the rate (from 14.2±0.2 to 25.3±9.8 mIU/ml) and a slight decrease until the end of puberty (22.1±1.1 mIU/ml). In girls having BMD there was a gradual increase in insulin levels in prepuberty (14.2±1.1 mIU/ml), in early puberty (21.5±4.3 mIU/ml) and until the end of puberty (27.3±5.6 mIU/ml).

The calculation of the HOMA-IR index in the observation groups revealed a range of its values in all groups. Reliability of differences in averages was found between groups I and II, II and III (p<0.05).

The median and interquartile range of index values in the observation groups had the following parameters: BMD – 4.7 [2.9; 6.7], EBW/O – 6.5 [2.8; 16.2], NBW – 5.2 [0.4; 19.7]. The frequency of exceeding the standards of this indicator in the observation groups was different: 14.2% among girls having BMD, 31.2% – ones having EBW/O and 29.6% – ones having NBW.

There was found a pattern – the average values of the HOMA-IR index increased with increase of the girls' body weight (4.6±0.8 in BMI; 9.2±0.8 in the 1<sup>st</sup> degree obesity and 10.2±0.8 in the 2<sup>nd</sup> degree obesity).

During puberty, the whole sample tended to increase the values of the HOMA-IR index: 4.2±0.5 in prepuberty, 5.7±0.7 in early puberty and 6.6±0.7 at the stage of actual puberty (Table 3).

**Table 3**  
**Serum NOMA-IR levels in the adolescent girls taking into account BMI and stage of sexual development**

Observation groups	Division into subgroups depending on the stage of sexual development (M±m)			p
	prepuberty, n=17	early puberty, n=29	actually puberty, n=25	
BMD	2.9±0.1	5.4±0.4	4.2±0.8	a-b<0.05 a-c<0.05 b-c>0.05
EBW/O	6.4±1.7	6.5±1.5	6.1±1.3	a-b>0.05 a-c>0.05 b-c>0.05
NBW	2.8±0.2	5.5±1.6	8.2±2.2	a-b<0.05 a-c<0.05 b-c<0.05

Notes: a – prepuberty, b – early puberty, c – actually puberty.

Sharp increase of an indicator at a stage of early puberty was revealed in adolescent girls having BMD and NBW; a slight decrease before the completion of puberty was observed in girls having BMD; indicators were within the previous values in girls having EBW/O.

Insulin levels have been analyzed in the observation groups and the median (Me) and interquartile range of values (Lq – lower quartile, Uq – upper quartile) have been determined: for BMD – 22.9 mIU/ml [14.2; 31.8], for EBW/O – 36.5 mIU/ml [5.0; 127.1], for NBW – 20.5 mIU/ml [2.2; 42.6]. The number of girls whose insulin levels exceeded physiological values was the highest in the 2<sup>nd</sup> group (59.3%), lower – in the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups (21.4% and 25.9%) (p<0.05).

Threshold levels of insulin, according to various authors, are within the range of 11.0–20.0 mIU/ml (more commonly used ones are 11.0–15.3 mIU/ml). It can be assumed that HI in the group of girls having NBW and BMD performs a compensatory function which is necessary to overcome IR and maintain normal glucose transport into cells. Since insulin affects a variety of metabolic processes, in this very case it can synchronize the processes of growth and puberty with the optimal level of metabolism in the body.

Insulin levels in girls having EBW/O remained consistently high at all stages of SD and increased at the stage of EP, in the absence of significant differences in its content at the stages of PP and AP (p>0.05). In girls having BMD at the stage of EP there was a sharp increase (from 14.2±0.2 to 25.3±9.8 mIU/ml) and its slight decrease before puberty completion (22.1±1.1 mIU/ml). At NBW there was a gradual increase in insulin levels in PP (14.2±1.1 mIU/ml), then – in EP (21.5±4.3 mIU/ml) and at the stage of formation of AP (27.3±5.6 mIU/ml) (p>0.05).

The credibility of differences in the average indicators of the HOMA-IR index was found between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> and 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups (p<0.05). The median and interquartile range of HOMA-IR index values in the groups were: for BMD – 4.7 [2.9; 6.7], for EBW/O – 6.5 [2.8; 16.2], for NBW – 5.2 [0.4; 19.7]. The percentage of adolescents who exceeded the HOMA-IR reference values in the observation groups was different: 14.2% among girls

having BMD, 31.2% – ones having EBW/O and 29.6% – ones having NBW; the probability of differences was found between the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups ( $p < 0.05$ ). The increase in the average index indicators was observed in girls having increasing BM ( $4.6 \pm 0.8$  with EBW/O;  $9.2 \pm 0.8$  having obesity of the 1<sup>st</sup> stage and  $10.2 \pm 0.8$  having obesity of the II<sup>nd</sup> stage  $P < 0.05$ ). The presence of BMD and NBW revealed a sharp rise of the indicator at the stage of EP and a slight decrease at the stage of AP; at EBW/O – the indicator was within the reference values.

## ■ CONCLUSIONS

1. Analysis of insulin levels in adolescent girls at different stages of puberty showed that regardless of body weight parameters in prepuberty and early puberty periods the level of tension of functional systems increases, which is associated with specific features of growth and development that affect the formation of preadaptive features of teenage girls' body.
2. The presence of hyperinsulinemia in adolescent girls with altered body weight (59.3% having EBW/O and 21.4% having BMD), even in the presence of normoglycemia fully justifies the implementation of early preventive measures, taking into account age and individual typological features of the body, aimed at the prevention of hyperinsulinism and premature atherogenesis.
3. The study of the vegetative homeostasis characteristics in adolescent girls should be considered promising, taking into account BMI and puberty stage.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ REFERENCES

1. Bokova T.A. (2018) Factory riska formirovaniya metabolicheskogo sindroma u detej s ozhireniem [Risk factors for metabolic syndrome in obese children]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, vol. 63(3), pp. 64–69. Available at: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-64-69>
2. Dania Al-Hamad, Vandana Raman (2017) Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics*, vol. 6, no 4, pp. 397–407. DOI: 10.21037/tp.2017.10.02
3. Dianne Neumark-Sztainer, Melanie M Wall, Chen Chen (2018) Eating, activity, and weight-related problems from adolescence to adulthood. *American journal of preventive medicine*, vol. 55(2), pp. 133–141. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.04.032
4. Dong Wook Kim, Junghwan Suh, Ah Reum Kwon, Hyun Wook Chae (2018) Visceral fat thickness and its associations with pubertal and metabolic parameters among girls with precocious puberty. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, vol. 23(2), pp. 81–87. Available at: <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.2.81>
5. Elin Evensen, Tom Wilsgaard, Anne-Sofie Furberg, Guri Skeie (2016) Tracking of overweight and obesity from early childhood to adolescence in a population-based cohort – the Tromsø Study, Fit Futures. *BMC Pediatr.*, vol. 16, p. 64. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0599-5>
6. Fateme Hooshmand, Golaleh Asghari, Emad Yuzbashian, Maryam Mahdavi (2018) Modified healthy eating index and incidence of metabolic syndrome in children and adolescents: Tehran lipid and glucose study. *J Pediatrics*, vol. 197, pp. 134–139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.080
7. Haji Chomba, Haikael D. Martin, Judith Kimywe (2019) Prevalence and Predictors of Obesity among 7-to 17-Year-Old Schoolchildren in Urban Arusha, Tanzania. *Journal of Nutrition and Metabolism*, vol. 2019(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/3106597>
8. Jens Jordan, Andreas L Birkenfeld (2016) Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 17(1), pp. 19–28. DOI: 10.1007/s11154-016-9348-1
9. Maria Lucia Specchia, Andrea Barbara, Paolo Campanella, Paolo Parente (2018) Highly-integrated programs for the prevention of obesity and overweight in children and adolescents: results from a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*, vol. 54(4), pp. 332–339. DOI: 10.4415/ANN\_18\_04\_10
10. Małgorzata Mizgier, Grażyna Jarząbek-Bielecka, Justyna Opydo-Szymaczek (2020) Risk factors of overweight and obesity related to diet and disordered eating attitudes in adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9(9), p. 3041. DOI: 10.3390/jcm9093041
11. Markus Juonala, Ted Lau, Melissa Wake, Anneke Grobler (2020) Early clinical markers of overweight/obesity onset and resolution by adolescence. *International Journal of Obesity*, vol. 44(1), pp. 82–93. DOI: 10.1038/s41366-019-0457-2

12. Megan M Kelsey, Philip S Zeitler (2016) Insulin resistance of puberty. *Current Diabetes Reports*, vol. 16(7), p. 64. DOI: 10.1007/s11892-016-0751-5
13. Nicole Prinz, Anke Schwandt, Marianne Becker, Christian Denzer, Monika Flury et al. (2018) Trajectories of body mass index from childhood to young adulthood among patients with type 1 diabetes – a longitudinal group-based modeling approach based on the DPV registry. *The Journal of Pediatrics*, vol. 201, pp. 78–85. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.014
14. Nunes J.M., Medina J.L., Santos A.C. et al. (2017) Obesity and metabolic syndrome in children: what's new? *Endocrinology & Metabolism International Journal*, vol. 4, no 3, pp. 79–81. DOI: 10.15406/emij.2017.04.00090
15. Phoebe Dalwood, Skye Marshall, Tracy L. Burrows (2020) Diet quality indices and their associations with health-related outcomes in children and adolescents: an updated systematic review. *Nutrition Journal*, vol. 19 (1), article number: 118. DOI: 10.1186/s12937-020-00632-x
16. SusannWeihrauch-Blüher, Susanna Wiegand (2018) Risk factors and implications of childhood obesity. *Current Obesity Reports*, vol. 7(4), pp. 254–259. DOI: 10.1007/s13679-018-0320-0
17. Tsodikova O.A., Krilova O.B., Rognov O.O., Harbar K.B. et al. (2017) Osoblivosti fizichnogo rozvutku ta statevogo dozrivannya divchatok pidlitkovogo viku zalezno vid indeksu masi tila [Peculiarities of physical development and puberty of adolescent girls depending on body mass index]. *Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medichnogo universitetu*, vol. 21, no 1(2), pp. 227–230. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnm\\_u\\_2017\\_21\\_1\(2\)\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnm_u_2017_21_1(2)_8)
18. US Preventive Services Task Force, David C Grossman, Kirsten Bibbins-Domingo, Susan J Curry et al. (2017) Screening for obesity in children and adolescents: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*, vol. 317(23), pp. 2417–2426. DOI: 10.1001/jama.2017.6803
19. Veronica Maria Tagi, Cosimo Giannini, Francesco Chiarelli (2019) Insulin Resistance in Children. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, vol. 10, p. 342. DOI: 10.3389/fendo.2019.00342
20. Zaharova I.N., Malyavskaya S.I., Tvorogova T.M. (2016) Metabolicheskij sindrom u detej i podrostkov opredelenie. Kriterii diagnostiki [Definition of metabolic syndrome in children and adolescents. Diagnostic criteria]. *Medicinskij Sovet*, vol. 16, pp. 103–109. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-103-109>

---

Submitted/Подана: 04.04.2021

Accepted/Принята: 22.11.2021

Contacts/Контакты: [tsodikova.olga@gmail.com](mailto:tsodikova.olga@gmail.com)

The article is published in the author's edition.



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.007>  
УДК 616-0.5652+616.89-008.47+616-008.61]-053.2:616.001.33(100)

Емельянцева Т.А.<sup>1</sup>, Солнцева А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Yemelyantsava T.<sup>1</sup>, Solntsava A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

# Ожирение и синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Obesity and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children from the Perspective of the International Classification of Functioning, Disability and Health

## Резюме

**Цель.** Изучение взаимосвязей разных форм ожирения и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

**Материалы и методы.** Исследовано 126 детей (М/Д=62/64) с диагнозом «ожирение» (основная клиническая группа), 111 детей (мальчики/девочки (М/Д) = 80/31) с диагнозом СДВГ (клиническая группа сравнения), 78 детей (М/Д=42/36) без диагнозов ожирения и СДВГ (контрольная группа). Для оценки нарушений функционирования использован опросник оценки поведения для детей школьного возраста (Child Behavior Checklist, CBCL/6–18). Алиментарное ожирение у детей отнесено к легким нарушениям функции контроля массы тела (домен b 530 в МКФ), морбидное (экстремальное) ожирение – к умеренным нарушениям.

**Результаты.** У детей с ожирением в основной клинической группе в 12% случаев (15 из 126) были выявлены симптомы СДВГ по шкале CBCL/6–18, что в 2 раза чаще, чем в популяционной выборке детей крупного индустриального города. У 43 (38,7%) детей с СДВГ клинической группы сравнения было диагностировано ожирение (М/Д=26/17), из них алиментарное ожирение – у 12 (10,8%) (М/Д=11/1) и морбидное ожирение – у 31 (27,9%) (М/Д=15/16) пациента.

**Выводы.** Установлено, что ведущими факторами в развитии морбидного ожирения у детей с СДВГ являются нарушения темперамента и личностного функционирования (замкнутость/депрессивность) ( $p < 0,001$ ), нарушения в преодолении стресса и психологических нагрузок (тревожность/депрессивность) ( $p < 0,01$ ) и мужской пол ( $p < 0,01$ ). Разработана прогностическая модель с достаточно высокой статистической оценкой ( $AUC=0,71$ ) для определения вероятности развития морбидного ожирения у детей с СДВГ при наличии указанных нарушений.

**Ключевые слова:** синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), ожирение, дети, ограничения жизнедеятельности, МКФ.

---

### Abstract

---

**Purpose.** To study the relationship between different forms of obesity and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

**Materials and methods.** 126 children (M/D=62/64) with the diagnosis of obesity (the main clinical group), 111 children (boys/girls (M/D) = 80/31) with ADHD (the clinical comparison group), 78 children (M/D=42/36) without the diagnosis of ADHD and obesity (the control group) were studied. The Child Behavior Checklist (CBCL/6–18) was used to assess functional disorders. Alimentary obesity in children is attributed to mild disorders of the function of body weight control (domain b 530 in the ICF), morbid (extreme) obesity – to moderate disorders.

**Results.** In children with obesity in the clinical comparison group, in 12% of cases (15 out of 126), moderate and severe symptoms of ADHD were detected on the CBCL/6–18 scale, which is 2 times more common than in the population sample of children of a large industrial city. 43 (38.7%) children with ADHD in the main clinical group were diagnosed with obesity (M/D=26/17), including alimentary obesity – in 12 (10.8%) (M/D=11/1) and morbid obesity – in 31 (27.9%) (M/D=15/16) of the examined patients.

**Conclusions.** It was found that the leading factors in the development of morbid obesity in children with ADHD are disorders of temperament and personal functioning (closed/depressed) ( $p < 0.001$ ), disorders in overcoming stress and psychological stress (anxiety/depression) ( $p < 0.01$ ) and male sex ( $p < 0.01$ ). A prognostic model with a sufficiently high statistical score (AUC=0.71) was developed to determine the probability of morbid obesity in children with ADHD in the presence of these disorders.

**Keywords:** attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), obesity, children, disability, ICF.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике ожирение и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) представляют большой интерес в силу высокой распространенности (8% и 6% соответственно по данным скрининговых исследований в Республике Беларусь) [1, 2]. В последние десятилетия появилось больше научных доказательств существования тесной связи между предрасположенностью к развитию ожирения и СДВГ не только у детей, но и взрослых [3].

В метаанализе S. Cortese (2016) были обобщены результаты 60 исследований по изучению взаимосвязей между СДВГ и ожирением, в 44 из которых подтверждены значимые корреляции между данными заболеваниями [4]. По данным M. Fredriksen с соавт. (2014), у детей с избыточной массой тела / ожирением СДВГ выявлялся в 2 раза чаще, а пациенты с СДВГ имели в 1,9 раза чаще избыточную массу тела / ожирение [5].

Как известно, дети с СДВГ имеют повышенную потребность к удовольствию, особенно в ситуациях напряжения, усталости, тревоги/депрессии, когда еда рассматривается в качестве определенного психостимулятора, доставляющего пищевое наслаждение и удовлетворение. Не менее важным механизмом в развитии ожирения у детей с СДВГ является нарушение способности преодолевать импульсивные желания, сдерживать свое поведение [6]. Переедание и СДВГ могут быть связаны

общим нейробиологическим механизмом: изменением обмена дофамина в головном мозге. Дофамин играет фундаментальную роль в получении удовольствия от еды [7].

Ожирение у детей – это одновременно медицинская и социальная проблема. Развитие ожирения представляет динамический процесс, который может приводить к развитию морбидных (экстремальных) форм ожирения, сахарному диабету (медицинский аспект) и ограничениям жизнедеятельности (социальный аспект).

Современным инструментом, позволяющим оценить не только состояние здоровья ребенка, но и его социальное функционирование в целом, является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). МКФ представляет собой объединение медицинской и социальной модели понимания здоровья и ограничения жизнедеятельности [8]. С позиций МКФ ограничение жизнедеятельности представляет ограничение активности и участия пациента вследствие нарушения определенных функций и структур организма при невозможности устранения барьеров окружающей среды, включая эмоциональную поддержку близких родственников, а также убеждения окружающих в отношении заболевания.

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработаны электронные версии базовых наборов кодов МКФ (ICF-core-sets) для оценки функционирования пациентов с СДВГ (ICF-core-sets ADHD) и ожирением (ICF-core-sets Obesity) [9].

Таким образом, биопсихосоциальная модель МКФ представляется оптимальной парадигмой для современных исследований взаимосвязей ожирения и СДВГ у детей и взрослых.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязи разных форм ожирения и СДВГ у детей с позиций МКФ.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки частоты СДВГ у детей с ожирением, для определения размера выборки использовалась следующая информация: основная переменная – наличие или отсутствие симптомов СДВГ, предполагаемая частота нарушений – 6% (0,06), ширина 95% доверительного интервала = 10 (т. е. +/-5%).

Размер выборки оценивался по формуле:  $n = 15,4 \times p \times (1 - p) / W^2$ , где  $n$  – требуемый размер выборки,  $p$  – ожидаемая частота результата (в данном случае 0,06) и  $W$  – ширина доверительного интервала (в данном случае 0,1).

Подставляя в формулу значения, получаем:

$$n = 15,4 \times 0,06 \times (1 - 0,06) / 0,1^2 = 86.$$

Учитывая 70%-ную частоту отклика родителей на предложение заполнить опросник для участия в исследовании для оценки частоты СДВГ у детей с ожирением, получаем необходимый размер выборки  $n=123$ .

Частота СДВГ у детей в крупном индустриальном городе (Минске), составляющая 6%, определена на основании скринингового исследования 1846 детей дошкольного и школьного возраста с использованием русскоязычной версии опросника Вандербильта (NICHQ Vanderbilt

Assessment Scales, NICHQ VAS) [2]. Опросник NICHQ VAS применяется у детей в возрасте до 12 лет и имеет высокую конвергентную валидность ( $r=0,811$ ;  $p<0,05$ ) с опросником общих поведенческих симптомов для возраста 6–18 лет (Child Behavior Checklist, CBCL/6–18) [10].

Для оценки частоты СДВГ у детей с ожирением был выбран опросник CBCL/6–18, который позволяет комплексно оценить психологические особенности ребенка в возрасте до 18 лет по субшкалам: «внимание», «проблемы с мышлением», «замкнутость/депрессивность», «тревожность/депрессивность», «соматические проблемы», «поведение, нарушающее правила», «агрессивное поведение», «социальные проблемы» [11]. Пункты CBCL/6–18 заполняются родителями в формате: 0 баллов – «никогда», 1 балл – «иногда», 2 балла – «часто».

Опросник CBCL/6–18 был выбран также для оценки сопутствующих психологических нарушений у детей с СДВГ и оценки их функционирования в целом.

В одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 316 детей в возрасте 6–17 лет: дети с диагнозом ожирения (клиническая группа основная,  $n=126$ ), дети с установленным диагнозом СДВГ (клиническая группа сравнения,  $n=111$ ), дети без установленных диагнозов СДВГ и ожирения (контрольная группа,  $n=78$ ).

В основную клиническую группу вошло 126 детей (М/Д=62/64 (49,2/50,8%)), у которых ожирение было диагностировано врачами-эндокринологами УЗ «2-я городская детская клиническая больница». Средний возраст пациентов составил  $14,18\pm 2,5$  года.

В клиническую группу сравнения включено 111 детей (М/Д=80/31 (72,1/27,9%)), которым в возрасте 3–12 лет был установлен диагноз СДВГ при обращении за медицинской помощью к специалистам УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер г. Минска». Средний возраст пациентов на момент исследования составил  $11,58\pm 4,28$  года.

Контрольная группа была представлена 78 детьми (М/Д=42/36 (53,8/46,2%)), которые не имели установленных диагнозов СДВГ и ожирения при обращении за медицинской помощью к врачам-специалистам УЗ «2-я городская детская клиническая больница». Средний возраст обследованных составил  $12,36\pm 3,72$  года.

С целью анализа взаимосвязей ожирения и СДВГ были выбраны общие коды из списков МКФ для СДВГ и ожирения (ICF-core-sets ADHD и ICF-core-sets Obesity): коды функций и структур организма (b) и коды ограничений активности и участия (d):

- b 126 – темперамент и личностное функционирование;
- b 130 – функции побуждений и энергии;
- b 140 – функции внимания;
- b 152 – функции эмоций;
- b 530 – функции контроля массы тела;
- d 240 – преодоление стресса и других психологических нагрузок.

Нарушения функционирования по кодам МКФ были оценены в формате: 0 – отсутствие нарушений, 1 – легкие нарушения, 2 – умеренные нарушения. При оценке нарушения функции контроля массы тела (b 530) у детей алиментарное ожирение было отнесено к легким нарушениям, морбидное ожирение – к умеренным нарушениям.

Алиментарное ожирение было диагностировано у детей с индексом массы тела (ИМТ) более 95-й перцентиля для возраста и пола, морбидное – с ИМТ более 97-й перцентиля для возраста и пола по центильным таблицам [12].

Родители детей с учетом их информированного согласия заполняли опросник CBCL/6–18.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS Statistics 22. Использован метод описательной статистики и метод логистической бинарной регрессии (сравнивались группа детей без ожирения и группа детей с морбидным ожирением). Качество приближения прогностической модели оценено на основе метода максимального правдоподобия.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 126 пациентов с ожирением основной клинической группы у 78 (72,7%) диагностировано алиментарное ожирение (М/Д=38/40), у 48 (27,3%) – морбидная форма заболевания (М/Д=24/24).

У 43 (38,7%) детей с СДВГ клинической группы сравнения было диагностировано ожирение (М/Д=26/17), из них алиментарное ожирение – у 12 (10,8%) (М/Д=11/1) и морбидное ожирение – у 31 (27,9%) (М/Д=15/16).

Таким образом, частоты морбидного ожирения у детей в основной клинической группе и группе сравнения были сопоставимы – 27,3% и 27,9% соответственно.

Из 126 детей с ожирением основной клинической группы у 24 (19%) были выявлены нарушения внимания по субшкале «внимание» CBCL/6–18. Симптомы включали: «не доводит начатое до конца», «имеет трудности в концентрации внимания», «жалуется на усталость», «рассеянный», «где-то летает, спит наяву», «невнимательный, легко отвлекается», «может долго смотреть в одну точку, в никуда». Указанные симптомы оценивались родителями в большей части в формате «часто» и расценивались как симптомы СДВГ только в том случае, если сопровождалась симптомами «поведения, нарушающего правила» и симптомами «социальных проблем»: «вступает в конфликты», «не может сидеть спокойно, чрезмерно активный», «чрезмерно громкий», «много кричит», «имеет чрезмерные желания», «импульсивный, поступает необдуманно», «играет на публику, часто ведет себя как клоун», «непослушный дома», «непослушный в школе», «нарушает установленные правила», «плохо работает на уроках в школе», «не имеет хороших отношений с другими детьми», «другие дети его не любят», с учетом основных критериев диагноза СДВГ в Международной классификации болезней 10-пересмотра (МКБ-10): «у ребенка нарушено функционирование в двух и более областях жизни», «имеются сведения о клинически значимых нарушениях в учебной и социальной деятельности» [13].

По результатам исследования у 15 (12%) детей с ожирением основной клинической группы нарушения по субшкале «внимание» сопровождалась нарушениями «поведения, нарушающего правила» и симптомами «социальных проблем». Таким образом, частота СДВГ у детей с ожирением в 2 раза чаще, чем в популяционной выборке детей крупного индустриального города [2].

Для изучения взаимосвязей различных форм ожирения и СДВГ дети с морбидным ожирением основной клинической группы (n=48 (М/Д=24/24)) и дети с морбидным ожирением клинической группы сравнения (n=31 (М/Д=15/16)) были объединены в одну группу (n=79 (М/Д=39/40)). Аналогично были объединены дети с алиментарным ожирением основной клинической группы (n=78 (М/Д=38/40)) и дети с алиментарным ожирением клинической группы сравнения (n=12 (М/Д=11/1)), общее число детей с алиментарным ожирением составило 90 (М/Д=49/41).

Состав групп детей для изучения взаимосвязей ожирения и СДВГ представлен в табл. 1.

По результатам исследования у детей с морбидным ожирением основной клинической группы и группы сравнения нарушения темперамента и личностного функционирования в виде «замкнутости/депрессивности» встречались чаще, в сравнении с детьми с алиментарным ожирением и детьми без ожирения и СДВГ контрольной группы: у 54 (68%) детей (М/Д=38/16), у 33 (37%) детей (М/Д=23/13) и 12 (15%) детей (М/Д=7/5) соответственно. Таким образом, у мальчиков с ожирением, морбидным и алиментарным, нарушения темперамента и личностного функционирования в виде «замкнутости/депрессивности» встречались значительно чаще. Симптомы включали: «замкнутый, редко открывается другим», «стеснительный», «нерешительный, неуверенный, сомневается», «выглядит усталым, часто без причины», «держится стороной, изолированно». Указанные симптомы оценивались родителями как «часто» по шкале CBCL/6–18.

У детей с морбидным и алиментарным ожирением нередко встречались нарушения в преодолении стресса и других психологических нагрузок в виде «тревожности/депрессивности», в сравнении с детьми контрольной группы: у 46 (58%) детей (М/Д=25/21), у 37 (32%) детей (М/Д=19/18) и 15 (19%) детей (М/Д=7/8) соответственно. Таким образом, нарушения в преодолении стресса и других психологических нагрузок в виде «тревожности/депрессивности» не имели гендерной разницы в группах исследования. Симптомы включали: «мало чему по-настоящему радуется, мало что приносит удовольствие», «ощущает или жалуется, что его никто не любит», «ощущает себя хуже других», «больше других жалуется на усталость», «боязливый, много волнуется», «выглядит несчастливым, грустным, удрученным», «много тревожится и беспокоится». Указанные симптомы оценивались родителями как «часто» по шкале CBCL/6–18.

**Таблица 1**  
**Состав групп для изучения взаимосвязей ожирения и СДВГ**

Table 1  
Composition of groups to study the correlation between obesity and ADHD

Дети без ожирения и без СДВГ (n)		Дети с ожирением (n)			
		алиментарным		морбидным	
М	Д	М	Д	М	Д
42 (53,8%)	36 (47,2%)	49 (72,0%)	41 (73,6%)	39 (28,0%)	40 (25,6%)
78		90		79	
		169			

С учетом того, что морбидное ожирение само по себе приводит к нарушению функционирования и здоровья, изучены факторы риска, определяющие его формирование у детей с СДВГ.

Для оценки факторов риска, определяющих формирование морбидного ожирения у детей с СДВГ, был использован метод логистической бинарной регрессии. Качество приближения прогностической модели оценивали с использованием метода максимального правдоподобия с учетом показателя отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия – 2LL и меры определенности  $R^2$  (Nadelkerkes).

В результате проведенного анализа установлено, что ведущими факторами, определяющими развитие морбидного ожирения у детей с СДВГ, являются нарушения темперамента и личностного функционирования (замкнутость/депрессивность) ( $p < 0,001$ ), нарушения в преодолении стресса и психологических нагрузок (тревожность/депрессивность) ( $p < 0,01$ ), мужской пол ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

При наличии указанных факторов в 67,5% случаев (показатель С%) можно достоверно ( $p < 0,01$ ) предсказать развитие морбидного ожирения у детей с СДВГ (табл. 3).

С целью оценки качества выполненной бинарной классификации был использован график ROC-кривой (см. рисунок).

В качестве количественной интерпретации применен показатель AUC (площади под кривой), который оценивается в формате: 0,9–1,0 – отличный показатель; 0,8–0,9 – очень хороший; 0,7–0,8 – хороший; 0,6–0,7 – средний; 0,5–0,6 – неудовлетворительный.

Согласно полученному графику ROC-кривой показатель AUC=0,71 является хорошим показателем прогностической модели развития морбидного ожирения у детей с СДВГ при наличии нарушений темперамента и личностного функционирования (замкнутости/депрессивности), нарушений в преодолении стресса и психологических нагрузок (тревожности/депрессивности) и мужского пола.

**Таблица 2**

**Значения коэффициентов уравнения регрессии при определении факторов развития морбидного ожирения у детей с СДВГ**

Table 2

Values of the coefficients of the regression equation in determining the factors of development of morbid obesity in children with ADHD

Модель	Коэффициент (статистика Вальда/р)			
	тревожность/депрессивность ( $x_1$ )	замкнутость/депрессивность ( $x_2$ )	пол ( $x_3$ )	Константа (С)
$y = b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + C$ , где С – const.	-0,136 (6,829/0,009)	0,374 (16,929/0,000)	-0,428 (9,015/0,003)	-0,351 (1,682/0,195)

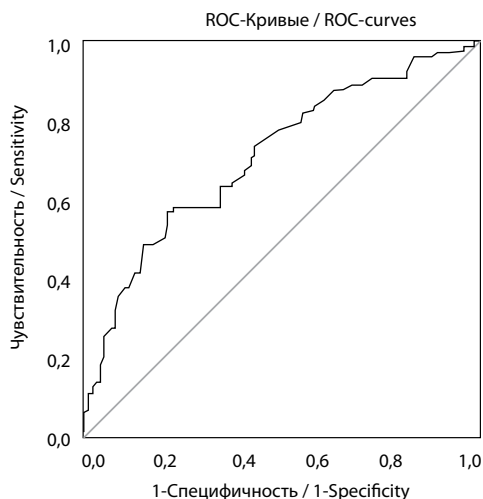
**Таблица 3**

**Показатели риска развития морбидного ожирения у детей с СДВГ**

Table 3

Indicators of the risk of morbid obesity in children with ADHD

Модель	Переменные	-2LL	$\chi^2$	р	$R^2$	С %
$p = \frac{p}{1+e^{-y}}$	1) замкнутость/депрессивность 2) тревожность/депрессивность 3) пол	287,31	7,44	0,006	0,16	67,5



### График вероятности развития морбидного ожирения у детей с СДВГ

Graph of the probability of morbid obesity in children with ADHD

Безусловно, в генезе морбидного ожирения в детском возрасте имеет значение целый ряд факторов. Однако по результатам нашего исследования с достоверностью 99,9% можно утверждать, что наличие СДВГ, наряду с нарушениями темперамента и личностного функционирования (замкнутостью/депрессивностью), нарушениями в преодолении стресса и психологических нагрузок (тревожности/депрессивности) и мужским полом, способствует формированию морбидных форм ожирения у детей. В свою очередь развитие морбидных форм ожирения может усиливать ограничения жизнедеятельности у детей с СДВГ.

### ■ ВЫВОДЫ

1. У детей с ожирением симптомы СДВГ встречаются в 2 раза чаще, чем в популяционной выборке детей крупного индустриального города Республики Беларусь.
2. У детей с СДВГ при наличии нарушений темперамента и личностного функционирования (замкнутости/депрессивности), нарушений в преодолении стресса и психологических нагрузок (тревожности/депрессивности) и мужского пола в 67,5% случаев можно достоверно ( $p < 0,01$ ) предсказать развитие морбидного ожирения. График ROC-кривой имеет достаточно хороший показатель ( $AUC = 0,71$ ) для определения вероятности развития морбидного ожирения у детей с СДВГ при наличии указанных нарушений.
3. Для предупреждения развития морбидного ожирения у детей необходима ранняя скрининговая диагностика СДВГ и своевременное оказание необходимой медицинской помощи.
4. У детей с морбидным ожирением при оказании медицинской помощи предпочтение следует отдавать групповым формам работы при коррекции симптомов замкнутости/депрессивности и принятия группой сверстников.



**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – Емельянцева Т.А., Солнцева А.В.; сбор информации и обработка – Емельянцева Т.А., Солнцева А.В.; статистическая обработка данных – Емельянцева Т.А.; написание текста – Емельянцева Т.А.; редактирование текста – Солнцева А.В.

**Authors' contribution:** the concept and design of the study – Yemelyantsava T., Solntsava A.; information collection and processing – Yemelyantsava T., Solntsava A.; statistical data processing – Yemelyantsava T.; writing the text – Yemelyantsava T.; text editing – Solntsava A.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Solntsava A.V., Vyazova L.S., Sukalo A.V. Some factors in the development of overweight in preschool children. *Healthcare*, 2011; 7: 4–7. (in Russian)
2. Yemelyantsava T. Gender aspects of the screening study of hyperkinetic disorders in the Belarusian population of children. *Social and clinical psychiatry*, 2013; 3: 43–47. (in Russian)
3. Yemelyantsava T. Attention deficit hyperactivity disorder in children: new approaches to pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Healthcare*. 2017; 11: 31–39. (in Russian)
4. Cortese S., Moreira-Maia C.R., Fleur D. St. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Am. Psychiatry*, 2016; 1: 34–43.
5. Fredriksen M., Dahl A., Martinsen E. Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *J. Atten. Defc. Hyperact. Disord*, 2014; 2: 87–99.
6. Yemelyantsava T., Solntsava A. Obesity and attention deficit / hyperactivity disorder in children: is there a relationship? *Psychiatry, psychotherapy and medical psychology*, 2018; 3: 87–99. (in Russian)
7. Vyazova L., Solntsava A., Akseneva E. The role of the genetic polymorphism of the TaqI gene of the dopamine receptor type 2, the level of dopamine and leptin in the formation of various forms of obesity in children. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*, 2018; 1: 12–20. (in Russian)
8. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). 2001. WHO. Geneva.
9. ICF Core Sets for ADHD, ICF Core Sets for Obesity. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1119-y>.20185.
10. Yemelyantsava T.A., Smychek V. B., Lakutin A. A. Results of a study of the validity and reliability of the Russian-language version of the Vanderbilt assessment scale for the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Medical news*, 2021; 7: 75–77.
11. Achenbach T.M., Rescorla L.A. Manual for the ASEBA school-age forms & profiles. Burlington, VT: University of Vermont. 2001.
12. Centile characteristics of anthropometric and laboratory parameters in children in the modern period. Instructions: approved. Ministry of Health of the Republic of Belarus 10.04.2009; 180–1208. (in Russian)
13. International Classification of Diseases of the 10th revision.

Подана/Submitted: 12.05.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: yemelyantsava@mail.ru, ang.solnseva@mail.ru

Yevtushenko V.<sup>1</sup>, Shadrin V.<sup>1</sup>, Kramarov S.<sup>1</sup>, Voronov A.<sup>1</sup>, Kyrytsia N.<sup>1</sup>, Kaminska T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital, Kyiv, Ukraine

Евтушенко В.В.<sup>1</sup>, Шадрин В.О.<sup>1</sup>, Крамарев С.А.<sup>1</sup>, Воронов А.А.<sup>1</sup>, Кирица Н.С.<sup>1</sup>, Каминская Т.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup> Киевская городская детская клиническая инфекционная больница, Киев, Украина

# Predictive Value of the Temperature Gradient Regarding the Parameters of Peripheral Hemodynamics in Children with Severe Forms of Infectious Diseases

Прогностическое значение градиента температуры в отношении параметров периферической гемодинамики у детей с тяжелыми формами инфекционных заболеваний

---

## Abstract

**Introduction.** Skin temperature measurement is one of traditional tools used by physicians for a long time to evaluate blood circulation. Despite the long history of use, this method is still not standardized. The objective of this study was to evaluate the predictive value of skin thermometry to determine the parameters of peripheral hemodynamics in children with severe infectious disease.

**Materials and methods.** The study is prospective, observational. The study covers patients aged between 1 month and 18 years, who were treated in the intensive care unit of pediatric infectious diseases hospital. We analyzed patients' parameters of central and peripheral hemodynamics using echocardiography and Doppler ultrasound; the skin temperature gradients were measured (simultaneously) within the first 24 hours of stay in the ICU. Absolute measures of temperature are used then to calculate temperature gradients: knee-air (KAG)=TK-TA, foot-air (FAG)=TF-TA, knee-foot (KFG)=TK-TF.

**Results.** We conducted 74 comprehensive hemodynamic studies among 57 patients aged from 1 month to 18 years. Based on the regression analysis of mean linear velocity in the posterior tibial artery and the temperature gradient between the knee and the foot, the F index was 25.730 ( $p < 0.001$ ). The linear correlation was also observed between the knee-air gradient and average velocity in the abdominal aorta; the F index was 26.282 ( $p < 0.001$ ). The F index was 22.472 ( $p < 0.001$ ) between the foot-air temperature gradient and the average velocity in the posterior tibial artery. The temperature gradients demonstrated good prediction abilities for both increased and decreased systemic vascular resistance. The mathematically determined threshold for increased SVR for FAG was about 10.0°C (sensitivity – 79.5%, specificity – 65.4%), KAG – 10.0°C (sensitivity – 61.5%, specificity – 69.2%), KFG – 2.5°C (sensitivity – 33.3%, specificity – 96.2%). Reduced vascular resistance was associated with calculated threshold for FAG at 12.5°C (sensitivity – 80.0%, specificity – 96.7%), KAG – 12.5°C (sensitivity – 80.0%, specificity – 93.3%), KFG – –2.5°C (sensitivity – 80.0%, specificity – 71.7%).

**Conclusion.** These results support the use of skin temperature as a noninvasive marker of peripheral hemodynamics among children with severe infectious diseases.

**Keywords:** skin temperature gradient, hemodynamics, infectious diseases, children.

## Резюме

**Введение.** Измерение температуры кожи – один из традиционных клинических методов, который давно используют врачи для оценки кровообращения. Несмотря на долгую историю использования, этот метод до сих пор не стандартизирован.

**Цель.** Оценить прогностическую ценность термометрии кожи для определения параметров периферической гемодинамики у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями.

**Материалы и методы.** Исследование проспективное, наблюдательное. В исследование включены пациенты в возрасте от 1 месяца до 18 лет, находящиеся на лечении в отделении интенсивной терапии детской инфекционной больницы. Мы проанализировали параметры центральной и периферической гемодинамики пациентов с помощью эхокардиографии и ультразвуковой доплерографии, а также измеряли градиенты температуры кожи (одновременно) в течение первых 24 часов пребывания в отделении интенсивной терапии. Абсолютные значения температуры были затем использованы для расчета температурных градиентов: колено – воздух (KAG) = TK-TA, стопа – воздух (FAG) = TF-TA, колено – стопа (KFG) = TK-TF.

**Результаты.** Мы провели 74 комплексных гемодинамических исследования среди 57 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет. На основании регрессионного анализа средней линейной скорости в задней большеберцовой артерии и градиента температуры между коленом и стопой индекс F составил 25,730 ( $p < 0,001$ ). Также наблюдалась линейная корреляция между градиентом колено – воздух и средней скоростью в брюшной аорте, индекс F составил 26,282 ( $p < 0,001$ ). Индекс F составил 22,472 ( $p < 0,001$ ) между градиентом температуры стопы и воздуха и средней скоростью в задней большеберцовой артерии. Градиенты температуры продемонстрировали хорошие возможности прогнозирования как повышенного, так и пониженного системного сосудистого сопротивления (ССС). Математически определенный порог увеличения СССР для FAG составил около 10,0 °C (чувствительность – 79,5%, специфичность – 65,4%), KAG – 10,0 °C (чувствительность – 61,5%, специфичность – 69,2%), KFG – 2,5 °C (чувствительность – 33,3%, специфичность – 96,2%). Снижение сосудистого сопротивления было связано с рассчитанным порогом FAG 12,5 °C (чувствительность – 80,0%, специфичность – 96,7%), KAG – 12,5 °C (чувствительность – 80,0%, специфичность – 93,3%), KFG – –2,5 °C (чувствительность – 80,0%, специфичность – 71,7%).

**Заключение.** Эти результаты подтверждают использование температуры кожи в качестве неинвазивного маркера периферической гемодинамики у детей с тяжелыми формами инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** градиент температуры кожи, гемодинамика, инфекционные заболевания, дети.

## ■ INTRODUCTION

Infectious diseases are the major cause of mortality among pediatric population [1]. The serious course of infectious disease is associated with disorders of the haemocirculation, which lead to a decrease in cardiac output and insufficient perfusion of tissues and organs. In the absence of timely diagnosis and correction, a complex of multiple organ failure develops with a high likelihood of unfavorable outcome [2]. The study of peripheral blood

flow is an important component of assessing the severity of hemodynamic disorders and monitoring treatment effectiveness [3]. To determine the characteristics of peripheral hemodynamics, both physical examination methods (skin color and temperature, capillary filling time) and instrumental techniques (plethysmography, Doppler ultrasound, laser Doppler flowmetry, determination of oxygen and carbon dioxide concentration in the peripheral vessels, videomicroscopy, infrared spectroscopy) are used [4, 5]. In the absence of a commonly recommended method for the study of peripheral hemodynamics, doctors often prefer using traditional methods in their practice. Control of peripheral areas' skin temperature is one of such traditional tools that has been used by physicians for a long time to evaluate hemodynamics. Despite the long history of use, this method is still not standardized and there is no clear idea with which parameters of peripheral hemodynamics it correlates.

### ■ PURPOSE OF THE STUDY

Of this study was to evaluate the predictive value of skin thermometry to determine the parameters of peripheral hemodynamics in children with severe infectious disease.

### ■ MATERIALS AND METHODS

The study is prospective, observational. Because it was a pilot study, the minimum sample size was not calculated. The study covered patients aged between 1 month and 18 years who were treated in the intensive care unit of the Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital (KCCCIDH) in 2010–2016 for infectious pathology. The exclusion criteria were the non-infectious nature of the disease and concomitant pathology of the cardiovascular system in the past medical history.

During the first 12 hours of stay in the ICU patients' parameters of central and peripheral hemodynamics were measured using echocardiography and Doppler ultrasound. The measurements were performed using a Siemens Sonoline Sienna Ultrasound system with 5–7.5 MHz and 3.5–5 MHz convex transducer and a 7.5 MHz linear transducer. The second test was performed in 24 hours after the previous one. The afterload was evaluated by the Systemic Vascular Resistance (SVR), which was calculated using the simplified SVR formula as the ratio of the Mean Arterial Pressure (MAP) to the Cardiac Index (CIx) [6]. SVR levels considered normal were within the range of 1200–2400  $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$  (800–1200 for children from 1 month to 12 months) [7]. The characteristics of blood flow in the abdominal aorta, renal arteries, upper mesenteric artery, femoral and posterior tibial arteries were examined with Doppler ultrasound. The ultrasound test was performed according to the standard procedure with the determination of linear velocity characteristics of blood flow. For further analysis, the average linear blood flow rate (TAMx) was used, which is known to correlate better with bulk perfusion [8].

Skin thermometry was performed during the same period of time as hemodynamic parameters were investigated by the Doppler ultrasound. A non-contact Maniquick MQ160 infrared thermometer with a measuring range of 0–100.0 °C was used for thermometry. The resolution of the thermometer is: 0.1 °C, measurement accuracy:  $\pm 0.2$  °C (according to

the operating instructions). The temperature in the foot area (TF) was determined on the dorsal surface in the projection zone *a. dorsalis pedis*, skin temperature in the knee area (TK) was determined on the anterior surface. Indoor air temperature (TA) was measured using a Wendox w2040 thermometer with a measurement range of  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $+70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , which was located near the patient's bed. The resolution of the thermometer is:  $0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ , measurement accuracy:  $\pm 1.0\text{ }^{\circ}\text{C}$  in the range of  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Then the gradients between ambient and skin temperatures were calculated: knee-air (KAG)=TK-TA, foot-air (FAG)=TF-TA, knee-foot (KFG)=TK-TF.

Standard descriptive statistics tools were used to present the data. When studying the relationship of quantitative indicators, Pearson's correlation coefficient and regression analysis for quantitative data were used. For non-parametric data, the Chi-square test, the Fisher exact test and the Mann-Whitney test were used. The difference of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All data were collected by one researcher.

### **Ethical approval**

The study was assessed and approved by the KCCCIDH's Bioethics Commission. Privacy was ensured by the irreversible removal of identifying information as soon as the data collection and analysis were completed.

## **■ RESULTS**

The results of 57 patients' examinations were selected for the analysis. In total, 74 comprehensive hemodynamic studies were conducted in this group of patients. Among these 57 patients 43 was underwent hemodynamic study once and another 14 children was examined 2 or more times. Secondary exams were performed especially in cases when patient's hemodynamic status apparently deteriorated or improved. Intervals between separate hemodynamic studies ranged from 4 hours till 72 hours. Age of patients ranged from 1 month to 18 years (median – 2 years 6 months). There were 23 girls (40.4%) and 34 boys (59.6%). None of the patients had significant medical history prior to the disease.

Among the studied patients, 42 (73.7%) were diagnosed with sepsis (meningococemia with meningitis – 11, meningococemia – 6, bacterial meningitis – 11, sepsis – 14), 11 (19.3%) – with viral meningoencephalitis, 2 (3.5%) – with severe form of acute viral hepatitis B, 2 (3.5%) – with acute infectious diarrhea. In 11 patients with sepsis, the course of the disease was complicated by septic shock.

All patients underwent medical care according to current local protocols. Mechanical ventilation of the lungs with sodium thiopental sedation was performed in 36 patients at the ICU. Prompt volume resuscitation with crystalloid solutions (0.9% sodium chloride) was used in all cases of septic shock. 6 patients, who did not answer adequately for volumetric therapy, received sympathomimetic support (dopamine 5–20 mcg/kg/min, norepinephrine 1–2 mcg/kg/min). In 5 patients (8.8%) the disease was fatal, in particular: 3 children with meningococemia, 1 patient with sepsis and 1 patient with fulminant viral hepatitis B. Circulatory shock and multiple organ failure developed in all lethal cases.

The room temperature was stable during the survey and in all cases was in the range of  $21\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . During the studies in 24 of 74 cases, patients had an

increase in body temperature to more than 37 °C as per results of a routine monitoring in the axillary area. Among these 24 cases, which simultaneous routine measurement of body temperature showed elevated result, 19 cases were within 37–38.0 °C and 5 – within 38.1–39.0 °C.

The thermometry and hemodynamic parameters are presented in the Table 1. Cardiac index was within the normal range (3.3–5.5 l/min/m<sup>2</sup>) in 22 cases, below 3.3 l/min/m<sup>2</sup> in 49 cases and above 5.5 l/min/m<sup>2</sup> in 3 cases. Tachycardia was observed in 14 cases, in the other 60 cases heart rate was within normal limits. The decrease in the mean arterial pressure was observed in 13 studies, in other 61 cases blood pressure was within normal limits.

The calculated systemic vascular resistance was low in 5 cases, within the normal range in 28 cases and increased in 41 cases. In all cases of the low SVR, cardiac output was within the normal range or slightly increased. The average level of Clx in children with the low SVR was 5.1 l/min/m<sup>2</sup> (4.3 to 5.7 l/min/m<sup>2</sup>). In the vast majority of cases with increased SVR (85.5%), cardiac output was below normal. The average level of Clx in patients with elevated SVR was 1.9 l/min/m<sup>2</sup> (0.8 to 4.2 l/min/m<sup>2</sup>).

We have examined the relationship between the temperature gradients and peripheral hemodynamics. To do this, we have reviewed the scatterplots to detect linear dependence. We have also determined the correlation coefficients between values of the temperature gradients and peripheral hemodynamics (Table 2).

Among the considered parameters, a moderate correlation was noticed between the KFG and FAG gradients and the average linear velocity in the posterior tibial artery. A moderate correlation was also observed between the KAG and the average linear velocity in the abdominal aorta. For the pairs of parameters that had a linear orientation on the scatterplots and a correlation coefficient level above 0.5, we have conducted a further regression analysis (Fig. 1).

**Table 1**  
**The thermometry and hemodynamic parameters in the studied patients [1]**

Parameter	Min	Max	Mean (SD)	95% CI
KAG (°C)	4.7	17.3	9.9 (2.7)	9.3–10.5
FAG (°C)	0.3	17.6	8.5 (3.5)	7.6–9.3
KFG (°C)	–8.8	8.3	0.7 (2.7)	0.1–1.4
Clx (l/min/m <sup>2</sup> )	0.80	5.63	2.65 (1.26)	2.34–2.96
SVR, dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup>	777.2	8688.9	2818.9 (1683.3)	2403.3–3234.6
HR (beat/min)	56	200	121.8 (30.6)	114.7–128.8
MAP (mmHg)	46.0	113.3	73.0 (14.7)	69.6–76.4
Abdominal aorta TAMx, m/s	0.08	1.26	0.47 (0.19)	0.42–0.51
Renal artery TAMx, m/s	0.11	0.69	0.35 (0.14)	0.32–0.39
Upper mesenteric artery TAMx, m/s	0.18	2.13	0.55 (0.35)	0.47–0.64
Femoral artery TAMx, m/s	0.03	0.35	0.17 (0.09)	0.15–0.19
Posterior tibial artery TAMx, m/s	0.01	0.40	0.09 (0.09)	0.06–0.11

Notes: KAG – knee-air temperature gradient, FAG – foot-air temperature gradient, KFG – knee-foot temperature gradient, Clx – cardiac index, SVR – systemic vascular resistance, HR – heart rate, MAP – mean arterial pressure, TAMx – average linear speed, SD – standard deviation, CI – confidence interval.

**Table 2**  
**Correlation coefficients between the temperature gradients and parameters of hemodynamics [2]**

Parameter	KFG		KAG		FAG	
	r	p	r	p	r	p
Abdominal aorta TAMx	-0.008	0.944	0.522	<0.001	0.403	<0.001
Kidney artery TAMx	-0.066	0.596	0.305	0.008	0.195	0.114
Upper mesenteric artery TAMx	-0.046	0.723	0.217	0.093	-0.111	0.936
Femoral artery TAMx	-0.170	0.168	0.433	<0.001	0.480	<0.001
Posterior tibial artery TAMx	-0.542	<0.001	0.194	0.121	0.516	<0.001
Systemic vascular resistance (SVR)	-0.098	0.437	-0.357	0.003	-0.229	0.067

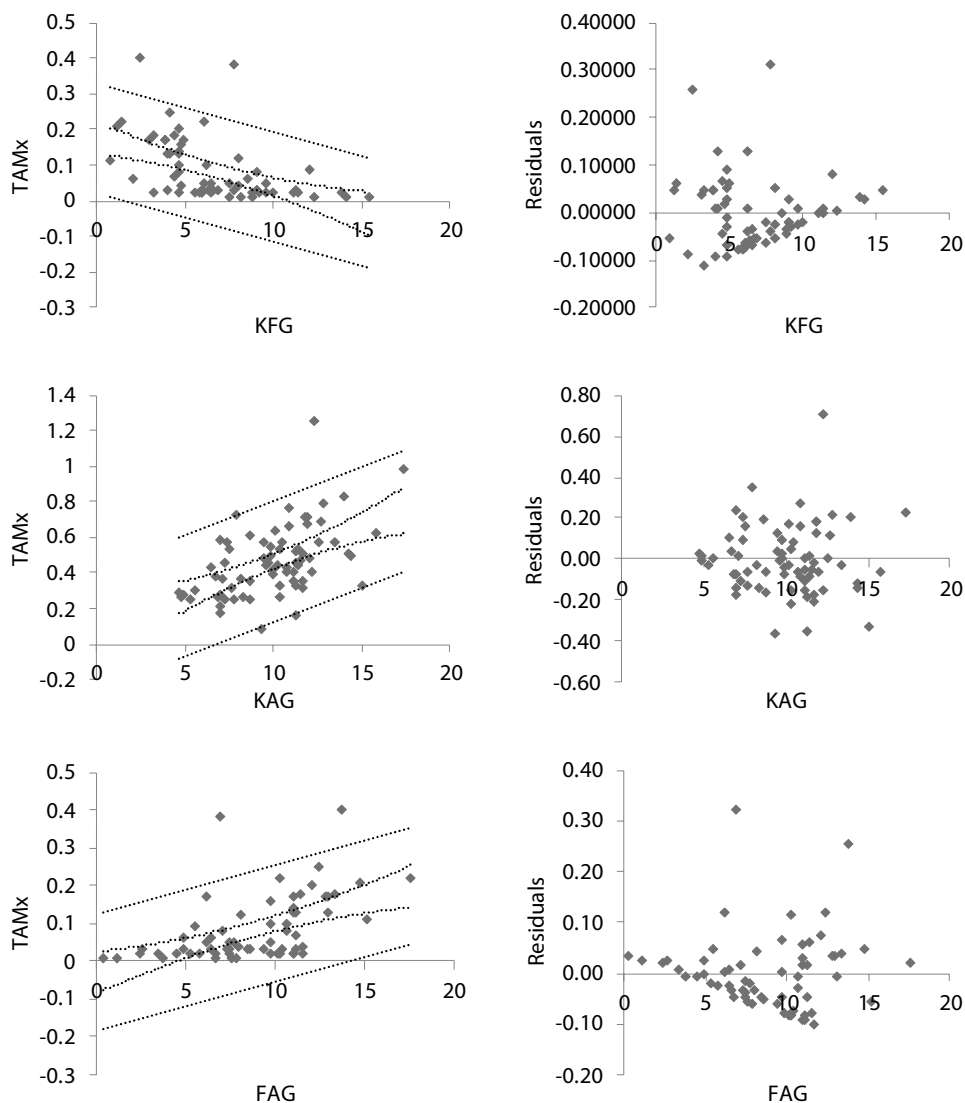
Based on the regression analysis of TAMx in the posterior tibial artery and the temperature gradient between the knee and the foot, the F index was 25.730 ( $p < 0.001$ ). The dependence equation was:  $TAMx = 0.108 - 0.021 * KFG$ . The dependence of a linear nature was also observed between KAG and average velocity in the abdominal aorta. The F index was 26.282 ( $p < 0.001$ ). The dependence equation was:  $TAMx = 0.078 + 0.039 * KAG$ . The F index was 22.472 ( $p < 0.001$ ) between the foot-air temperature gradient and the average velocity in the posterior tibial artery. The equation for this dependence was as follows:  $TAMx = -0.03 + 0.013 * FAG$ .

We have also investigated dependence between the thermometry parameters and the direction of changes in the SVR: with reduced or increased vascular resistance. To determine the possibility of using the temperature gradient to predict increased or decreased peripheral resistance, we have used ROC analysis for each of the temperature gradients investigated (Fig. 2, 3).

Reduced vascular resistance was noted in 5 cases. The analysis of the foot-air gradient with respect to the prediction of reduced vascular resistance showed that the area under the ROC curve (AUC) was 0.903 (Confidence interval (CI): 0.722–1.085,  $p = 0.092$ ). The threshold value calculated using the Youden's index was around 12.5 °C. At this level sensitivity and specificity values were 80.0% and 96.7%, respectively. For the KAG, the AUC was 0.845 (CI: 0.626–1.064,  $p = 0.112$ ). The threshold, calculated mathematically, was also close to the level of 12.5 °C. The sensitivity and specificity levels for this threshold were 80.0% and 93.3%, respectively. For KFG, the AUC was 0.762 (CI: 0.510–1.013,  $p = 0.128$ ). The calculated threshold was at the level -2.5 °C, the sensitivity level was 80.0%, specificity - 71.7%.

Similarly, we have analyzed the predictive capabilities of temperature gradients for the increased vascular resistance (Fig. 3). In general, elevated vascular resistance was observed in 41 measurements within this study.

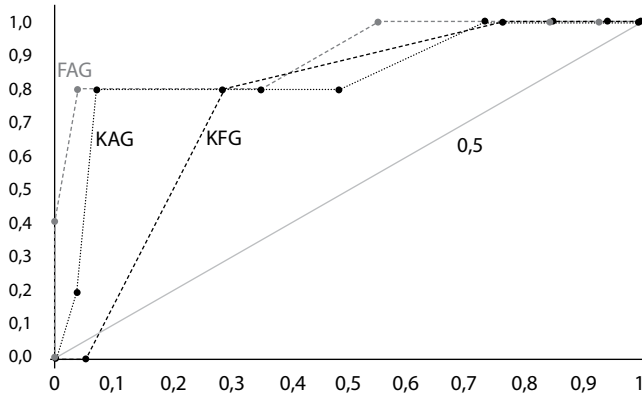
Regarding the increased SVR for the FAG, the area under the ROC curve (AUC) was 0.769 (Confidence interval (CI): 0.656–0.882,  $p = 0.058$ ). The calculated threshold for the prediction of increased SVR was about 10.0 °C. The sensitivity and specificity values were 79.5% and 65.4%, respectively. In addition, with FAG values less than 2.5 °C, we have observed increased SVR in all cases. When analyzing the KAG gradient, the AUC was 0.714 (CI:



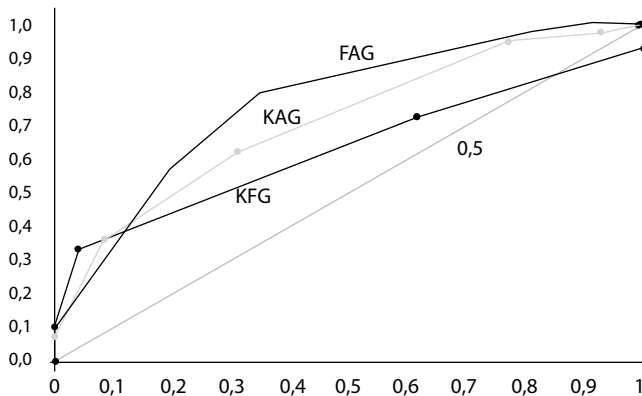
**Fig. 1. Interdependence between KFG and the average velocity of blood flow in the posterior tibial artery (A) and residuals in the regression analysis (B); interdependence between KAG and the average velocity of blood flow in the abdominal aorta (C) and residuals in the regression analysis (D); interdependence between FAG and the average velocity of blood flow in the posterior tibial artery (E) and residuals in the regression analysis (F)**

0.590–0.838,  $p=0.063$ ). The mathematically determined threshold was 10.0 °C. For this level, the calculated values of sensitivity and specificity were 61.5% and 69.2%, respectively. The KAG value below 5.0°C was associated with the increased vascular resistance in all cases. For the KFG,





**Fig. 2. ROC curve of the predictive value of the temperature gradient relative to the reduced vascular resistance**



**Fig. 3. ROC curve of the predictive value of the temperature gradient relative to the increased vascular resistance.**

the AUC was 0.627 (CI: 0.491–0.763,  $p=0.070$ ). The KFG threshold calculated mathematically was 2.5 °C. At this level, sensitivity value was 33.3%, specificity – 96.2%. In addition, in all cases, the KFG gradient above 5.0°C was associated with the elevated SVR.

## ■ DISCUSSION

As it is known, skin temperature in general is regulated by blood flow. Peripheral vessels dilatation is associated with warming and spasm makes skin colder. In case of neutral ambient temperature and absence of other outer physical impact like radiation and mechanical effect skin temperature reflects inner mechanism of blood supply. Fever, that often accompanies inflammatory diseases and associated with increased core temperature, usually turn on thermoregulatory mechanisms that lead to

skin vessels dilatation and redistribution of blood flow from splanchnic organs for heat removal. This thermoregulation may be affected by deterioration of blood circulatory system in such cases like severe dehydration and shock or may be affected by some toxins or medicines. Regardless of compound inner mechanisms we may expect that skin temperature reflects regional and, perhaps, central hemodynamic. Some surrounded factors like ambient temperature, humidity, presence of sweat or fluid on the skin surface, hot or cold objects are located close to skin may affect local skin temperature. Blood flow also may be impaired because of local vascular or neural abnormalities. It should be appreciated during the skin temperature measurement and results interpretation. Using of temperature gradient instead of absolute temperature is also believed to improve accuracy. Among different temperature gradients for hemodynamic indication long time in medical practice is used core to peripheral gradient. Core temperature in general is taken from rectal measurement. Despite known accuracy rectal thermometry is associated with some disadvantages especially like lag core temperature changes, variable readings depending on depth of insertion and presence of stool in rectum, risk of contagious illness spread, discomfort for both the patient and the parent, risk of intestinal wall damage. By that there is interest of clinicians to use other points of temperature measurement that are easier to test.

The obtained results indicate a sufficiently high correlation between the temperature gradient and the parameters of blood flow in the peripheral vessels. In particular, the temperature gradients between the skin of the foot and the surrounding air and the skin of the foot and knee showed a linear relationship with the average blood flow velocity in the posterior tibial artery. And the temperature gradient between the skin of the knee and the surrounding air had a linear relationship with the average blood flow velocity in the abdominal aorta. At the same time, we have not identified a clear correlation between the temperature gradients and blood flow in the renal and upper mesenteric arteries.

The results show that skin temperature in the distal lower extremities reflects regional hemodynamics in the thigh region. This makes it possible to consider the temperature gradients of the skin of the foot as a means of early diagnosis of circulatory disorders such as hypotension and shock, since it is known that the skin and soft tissues are the first to take part in the compensation mechanism by providing, through vasoconstriction, the redistribution of blood flow to vital organs [9]. Disruption of regional blood flow in the extremities may also be caused, for example in case of septic shock, by vascular thrombosis due to the activation of coagulation hemostasis and DIC. Disruption of blood flow in these cases is often associated with shock damage to the liver and impaired production of antithrombin and protein C [10].

It should be noted that in the literature available to us we have found only a few studies devoted to the study of the prognostic value of thermometry for the evaluation of hemodynamics and their results do not always have unambiguous conclusions. Currently, there are convincing enough evidences to suggest a relationship between peripheral temperature and blood flow. In particular, in a study of adult patients after

abdominal surgery, it was also observed that the temperature gradient between the finger and forearm correlated with the peripheral perfusion index [3]. The authors of another study did not find a correlation between the foot-to-central temperature gradient and changes in microcirculation when examining microcirculation parameters in the sublingual zone among adult patients with severe sepsis and septic shock [11].

Our results also indicate a sufficiently high diagnostic value of the temperature gradients to predict the direction of changes in the systemic vascular resistance. Better diagnostic features for the prediction of reduced or increased vascular resistance were obtained by analyzing the temperature gradient between the temperature of the skin of the foot and the surrounding air.

Peripheral resistance is an important parameter of hemodynamics that depends on the ratio of cardiac output to blood pressure and is used in practice for the overall assessment of vasoconstriction and peripheral perfusion. Among the published studies on the use of thermometry for the evaluation of hemodynamics, there are reports that also confirm that temperature gradients can have a prognostic value for perfusion parameters. For example, in one study in an adult intensive care unit, the temperature gradient between the distal lower extremity and the ambient temperature was correlated with the following perfusion markers: lactate, diuresis and capillary filling time [12]. At the same time, in another study in patients with cardiosurgical pathology, the authors found that the foot temperature and the gradient between the foot and the central temperature had a significant correlation with cardiac output and blood pressure but did not find a significant relationship between thermometry and vascular resistance [13].

The limitation of interpreting the results of this study is a small number of studied cases. Further studies will help to determine the optimal zones for thermometry and to create a standardized hemodynamic monitoring technique.

## ■ CONCLUSION

In children with severe infectious diseases, temperature gradients of the foot correlate with the blood flow velocity in the tibial artery, and the temperature gradient of the knee area with the blood flow velocity in the abdominal aorta. The temperature gradients of the skin of the foot and knee correlate with the direction of changes in peripheral resistance. The contactless thermometry method can be considered as a simple tool for non-invasive evaluation of the parameters of peripheral hemodynamics.

**Author's contribution:** conception – Yevtushenko V., Kramarov S., Kaminska T.; acquisition, analysis and interpretation of data – Yevtushenko V., Voronov A., Kyrytsia N.; drafting of the manuscript – Yevtushenko V., Shadrin V.; editing – Yevtushenko V., Kramarov S.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ REFERENCES

1. WHO. WHO | Child mortality and causes of death [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cited Jul 26, 2018]. Available from: [http://www.who.int/gho/child\\_health/mortality/en/](http://www.who.int/gho/child_health/mortality/en/)
2. Fathi EM, Narchi H, Chedid F. Noninvasive hemodynamic monitoring of septic shock in children. *World J Methodol* [Internet]. 2018 Jun 28 [cited Jul 24, 2018];8(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988909>
3. van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJP, Lima A, Bakker J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care* [Internet]. 2014 Jan [cited Mar 30, 2015];18(3):R114. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4229808&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand JR, Urbina T, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. Vol. 9, *Annals of Intensive Care. Springer Verlag*; 2019.
5. Tafner PF do A, Chen FK, Rabello R, Corrêa TD, Chaves RC de F, Serpa A. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2017 [cited Jul 11, 2018];29(2):238–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28977264>
6. Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer; 2012 [cited May 21, 2017]. 256 p. Available from: <http://www.cvphysiology.com/textbook>
7. Davis PJ, Cladis FP. Smith's Anesthesia for Infants and Children E-Book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2016. 1408 p. Available from: <https://books.google.com.ua/books?id=SGIJDQAAQBAJ>
8. Blanco P. Volumetric blood flow measurement using Doppler ultrasound: concerns about the technique. Vol. 18, *Journal of Ultrasound. Springer Science + Business Media*; 2015. p. 201–4.
9. Bonanno FG. Physiopathology of shock. In: Journal of Emergencies, Trauma and Shock. Wolters Kluwer – Medknow Publications; 2011. p. 222–32.
10. Warkentin TE. Microvascular Thrombosis and Ischaemic Limb Losses in Critically Ill Patients [Internet]. Vol. 39, *Hamostaseologie. Georg Thieme Verlag*; 2019 [cited Apr 10, 2020]. p. 6–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625509>
11. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, Egbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2008 Jul [cited Jul 11, 2018];34(7):1294–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317733>
12. Bourcier S, Pichereau C, Boelle P-Y, Nemlaghi S, Dubée V, Lejour G, et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2016 Dec [cited May 24, 2018];6(1):63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401441>
13. Schey BM, Williams DY, Bucknall T. Skin temperature as a noninvasive marker of haemodynamic and perfusion status in adult cardiac surgical patients: An observational study. *Intensive Crit Care Nurs* [Internet]. 2009;25(1):31–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621531>

---

Submitted/Подана: 03.03.2021

Accepted/Принята: 22.11.2021

Contacts/Контакты: [evv1972@gmail.com](mailto:evv1972@gmail.com)

The article is published in the author's edition.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.009>  
UDC 616.314-084+616.31+613.955+616.314-083

Rozhko M., Haioshko O., Kosenko S., Prots' H., Han R.  
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Рожко Н.М., Гайошко Е.Б., Косенко С.В., Проць Г.Б., Ган Р.З.  
Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

# Prevention of Oral Cavity Diseases in Senior School Children with Pectin-Containing Nonabrasive Products of Hygiene

Профилактика заболеваний полости рта у детей старшего школьного возраста путем использования пектинсодержащих безабразивных средств гигиены

## Abstract

**Introduction.** Preparations based on pectin resources are also actively developed and studied in the world in the form of various pharmacopoeial forms, food additives and food products. In the pharmaceutical industry, they work as molding components. IFNMU has long conducted research on the development and clinical application of pectin-based agents for effective use in oral cavity.

**Purpose.** To determine the effectiveness of pectin-containing oral hygiene products in high school students aged 16–18 years.

**Materials and methods.** On the base of IFNMU, 136 high school students who were in the basic group (BG) of the subjects were surveyed; 20 ones were the control group (CG). The age of the subjects was 16–18 years. Diagnostics was performed according to the international statistical classification of diseases and related problems. Treatment in both groups of BG and CG was identical, according to the standardization of treatment protocols.

**Results.** In the process of examination, treatment and prevention, it was found that under the action of hygienic and preventive means pectin-based, there was a process of normalization of the microflora of the oral cavity without violating its qualitative composition. The feasibility of using means pectin-based was confirmed by clinical efficacy. Namely, a significant reduction of soft plaque, normalization of hygienic indices, healing of postoperative wounds with reduced epithelialization and rapid disappearance of pain.

**Conclusion.** Thus, clinical and laboratory methods showed that the use of pectin-containing oral hygiene products in young people is more appropriate in terms of prevention of diseases of the oral cavity than the use of calcium-containing products. When removing teeth, we proved to use means pectin-based for bandages in schoolchildren aged 16–18 in order to reduce the postoperative period and prevent complications.

**Keywords:** tooth extraction, alveolitis, prevention, gingivitis, oral microflora.

## Резюме

**Введение.** Препараты, основой которых являются пектиновые вещества, достаточно активно разрабатываются и изучаются в мире в виде разнообразных фармакопейных форм, пищевых добавок и пищевых продуктов. В фармацевтической промышленности их используют

в качестве формообразующих компонентов. В ИФНМУ долгое время проводятся исследования по разработке и клиническому использованию средств на пектиновой основе для эффективного использования в полости рта.

**Цель.** Определение эффективности пектинсодержащих средств гигиены полости рта у школьников старших классов 16–18 лет.

**Материалы и методы.** На базе ИФНМУ было обследовано 136 школьников старших классов, которые входили в основную группу (ОГ) исследуемых. 20 составили контрольную группу (КГ). Диагностика проведена согласно Международной статистической классификации болезней и родственных проблем. Лечение в обеих группах, ОГ и КГ, было идентичным, согласно стандартизации протоколов лечения.

**Результаты.** В процессе обследования, лечения и профилактики обнаружено, что под действием гигиеническо-профилактических средств на пектиновой основе происходил процесс нормализации микрофлоры полости рта без нарушения ее качественного состава. Целесообразность применения средств на пектиновой основе была подтверждена клинической эффективностью. А именно значительным уменьшением мягкого налета, нормализацией гигиенических индексов, заживлением послеоперационных ран с сокращением сроком эпителизации и быстрым исчезновением болевого симптома.

**Выводы.** Клиническими и лабораторными методами доказано, что использование пектинсодержащих средств гигиены полости рта у молодежи более целесообразно в плане профилактики заболеваний полости рта, чем использование ими кальцийсодержащих средств. При удалении зубов у школьников 16–18 лет нами была доказана целесообразность использования средств на пектиновой основе для повязок с целью сокращения срока послеоперационного периода и профилактики осложнений.

**Ключевые слова:** удаление зубов, альвеолит, профилактика, гингивит, микрофлора полости рта.

---

## ■ INTRODUCTION

The pectin-containing oral care means are widely developed and studied in Ukraine shaped like various pharmacopeial forms, supplements, and foodstuffs. Borshchahivskiyi chemical pharmaceutical plant produce "quercetin" shaped in grains. Boehringer ingelheim pharma produces means pectin-based. In the institute of experimental radiology SCRM it was developed and studied powdered and water dissolved oral care means pectin-based. Kyiv pharmaceutical factory produces pectin-based supplement. Kyiv scientific-research institute produces jelly foodstuff with pectin and phytosorbent. Pectins and pectin-based products are produced all over the world (Mohnen D., Doong R.L., Liljebjelkek L. et al. 1996). In pharmaceutical industry they are used as shaped-like components and for capsules (it has been adopted by Ukrainian Ministry of Health № 336 as of 19.06.2007 "The adoption of the names of supplements and colouring agents contained in medications").

Ivano-Frankivsk National Medical University has been supervising the study of the development of clinical application of pectin-based oral care means for effective treatment of oral cavity for a long time [1]. Means pectin-based was initially used for the caries treatment and its prevention endogenously and exogenously in the most vulnerable groups of people like: pregnant women, nursing mothers and children under 3. Tooth

powder-gel for brushing teeth was introduced and tested. Provided study research was introduced in the PhD thesis ("Antenatal and postnatal caries prevention with pectin-containing substances in pregnant women, nursing mothers and children". Havryliv H.M., 2003). Pectin-based bandages application was grounded due to the analysis of information and patent sources. In 2006–2007 it was developed and clinically tested the non-setting dental bandage for treatment and prevention of pathologic processes in the oral cavity. Pectin-based as an apple pharmacopeial pectin was used for the bandages endogenously. Provided study research was introduced in the PhD thesis ("Alveolitis prophylaxis". Haioshko O.B., 2019).

Oral cavity hygiene preserves its health. The most important is to prevent dental deposit onset. Dental deposit is the microflora accumulation on the teeth surface. It originates as a result of microorganisms absorption on the surface of the tooth enamel. Such an absorption works out due to specific glue-like indissoluble in water polysaccharides, dextrans as well as specific albumins of saliva. Further reproduction and synthesis of extracellular substances affect the dental deposit [2]. Bacterial albumins are allergens and toxins. Penetrating into the gum tissue they cause its insult (inflammation and dystrophy). In the next process of dental deposit evolution aerobiosis is changed into anaerobiosis along with pH. Calcium and phosphorus are accumulated. Dental calculus is generated depositing on the teeth especially next to the dentogingival edge. It prevents from gum liquid circulating [3]. Microorganisms in the oral cavity affect the dental calculus generation. 1 mg of dental calculus contains 800 mln of microorganisms. Their composition is different. Among preventive measures the most important are those for hygiene of oral cavity [4]. Hygienic measures prevent from dental calculus formation more or less. The top priority importance is the early removal of the dental calculus deposition with toothbrush assisted with hygienic preventive means. Young people are lack of understanding and motivation to care for their oral cavity. Therefore it is highly recommended for the educator to professionally not only explain the importance of the preventive actions but also to orient them at keeping them on to preserve their health including ergonomics, social adaptation, with corresponding care for the oral cavity [5].

The major hypothesis of our study was: appropriateness to use and get lasting clinical preventive effect when applying the pectin-containing nonabrasive hygienic means pectin-based considering its properties in contrast with the conventional calcium-containing hygienic ones.

## ■ PURPOSE OF THE STUDY

To set the efficiency of pectin-containing hygienic means of oral cavity in 16–18 senior school children.

### **Tasks to achieve the purpose:**

1. To set the actual stomatological problems in senior school children.
2. To assess the efficiency of the suggested pectin-containing hygienic preventive means pectin-based aiming at averting oral cavity from diseases.
3. To give ground proving its efficiency with clinical research methods.

## ■ MATERIALS AND METHODS

At IFNMU 36 senior school children from the treatment group (TG) were examined. In the control group (CG) there were 20 of them. The age group of all examined is 16–18. Diagnostics was held due to international statistical classification of diseases and related problems. The treatment in both groups was identical due to standardized treatment protocol. The TG tested pectin-based as an oral cavity hygienic-preventive means. The CG used means of hygiene from commercial network without identification. In the TG the bandage with means pectin-based t was used for those who had tooth extraction during the elective surgery to restrict the microbial flora aggression of the oral cavity. The treatment for this group was previously developed [4]. In the CG the treatment was held due to the standard protocols for surgical stomatological patients. The examination was held due to the universally adopted procedure: inquiry, examination, testing. The oral cavity microbial flora of all tested patients was identified in the laboratory. Stomatological diagnosis was based on clinical examination, clinical-instrumental examinations, clinical hygienic indices, wound healing rate, X-ray examinations.

## ■ RESULTS AND DISCUSSION

The examination results were recorded on the same day (the first day), on the 7–8 days, and on the 14–16 days. It was determined by the results of the first day that 87% of young people had disturbed occlusion. The disturbed occlusion was insignificant with turning separate teeth endwise, overlapping one another in the dentition, with vestibular or oral inclination. 26% of patients had scissors bite. 97.5% of patients had caries and 22.6% had its complication. 15.1% of patients had to get teeth extracted. 87.8% had periodontal tissues disease as a catarrhal gingivitis. 6.6% of patients had viral aphthous stomatitis and 3.4% of patients had infectious-allergic aphthous stomatitis. During the first day of examination the hygienic indices were recorded that proved the good quality of caring for the oral cavity. It should be noted the care quality of oral cavity was poor both in the CG and in the TG. Due to OHI-S Oral Hygiene Indices with 1.3–3.0 it corresponds to fair oral cavity hygiene in 66.5%; with 3.6–6.0 corresponds to poor oral cavity hygiene in 10.9%. Index assessment criteria Green – Vermillion: dental deposit – Debris-index (DI): corresponds to 3 in 90.0% of cases; Calculus-index (CI) corresponds to 1 in 25.5% of cases. It proves the poor quality of hygiene, existence of soft and hard dental deposit in both groups, and the lack of preventive stomatological measures.

In the process of examination, treatment, and prophylaxis it was elicited that when pectin-based was applied as a hygienic-preventive means, the oral cavity microflora was normalized without changing its qualitative composition (Table). The clinical efficiency of with means pectin-based and its application has been proved: a significant dental deposit removal, hygienic indices normalization, post-extracting wounds healing with the reducing period of epithelization and rapid decurrence of algescic symptom.

Clinical tests, held by us, confirm the laboratory research given in Table. The data given in the table prove that the CG being on treatment had acidophilic lactobacteria reduced rapidly after 7–8 days of treatment but after 16–18 days had them appeared again. An abundant number of



**Dynamics of qualitative indices of oral cavity microflora analysis in 16–18-year-old school children of control and treatment groups with use of hygienic-preventive products on pectin basis**

Analysis of oral cavity microflora ( $M \pm m$ ) $p < 0.05$					
Groups Control group (n=20) Treatment group (n=36)	Examination area	Microflora	1 <sup>st</sup> day Quality in the vision field (VF)	7–8 <sup>th</sup> days Quality in the vision field (VF)	14–16 <sup>th</sup> days Quality in the vision field (VF)
Control group	Gum	Cocci**	Severe in the vision field	Moderate in the vision field	Moderate in the vision field
Treatment group			Severe in the vision field	Moderate in the vision field	Moderate in the vision field
Control group		Acidophilic lactobacteria	27.1±5.7	5.4±1.7	46.5±2.4
Treatment group			27.5±4.7	3.1±2.7	17.1±5.7
Control group		Fungi	Severe in the vision field	2.5±0.9	26.5±4.4
Treatment group		Candida	Severe in the vision field	22.5±6.9	12.1±5.7
Control group		Mycelium of the yeast fungus	Severe in the vision field	4.5±0.9	22.2±4.6
Treatment group			Severe in the vision field	17.5±4.8	8.1±5.3
Control group		Fusobacterium Vincent	1/4 of severe in the vision field	4.5±0.9	1.5±1.1
Treatment group			1/4 of severe in the vision field	0.5±0.2	0.5±0.2
Control group		Spirochetes	1/4 of severe in the vision field	4.5±0.2	2.5±0.1
Treatment group			Vincent	1/4 of severe in the vision field	2.8±0.6
Control group		Mouth amoeba	0.5±0.1	-	-
Treatment group			0.5±0.2	0.5±0.2	0.5±0.2
Control group		Mouth trichomonad	8.5±3.1	-	-
Treatment group			8.5±2.2	4.5±0.2	0.5±0.2
Control group	Cheek	Candida Fungi	Severe in the vision field	-	-
Treatment group			Severe in the vision field	16.5±3.4	10.2±3.7
Control group	Tongue	Candida Fungi	Severe in the vision field	-	35.5±4.7
Treatment group			Severe in the vision field	22.5±6.9	7.1±0.7

Notes: \* p – authenticity of indices difference comparing to the values after 7–8 days of treatment; \*\* no focus on cocci microflora identification in this research.

acidophilic lactobacteria proves the availability of caries in the CG. In the TG this index was significantly reduced after the initial study although the reducing tendency was observed after 7–8 days of treatment. Mycelium of the yeast fungi and Candida fungi are the indicators of sugar both in blood and saliva. Their presence proves the availability of acid medium in the oral cavity affecting the gum inflammation in the CG being under study. Whereas

in the TG their presence was gradually reduced proving the oral cavity alkalescence and gum inflammation retardation. Vincent Fusobacteria and Spirochetes can exist only with oxygen scarcity, a great amount of dental deposit, and adherent dendrite. Their presence proves oxygen scarcity in the oral cavity of the patients under study from the CG. Mouth amoeba is a saprophytic flora. In small numbers it stabilizes the symbiosis of normal microbial flora. Total their antiseptics disturbs the oral cavity geobiocoenosis. The laboratory research proves it with patients data from the CG.

The attained results in the treatment of the TG were fixed after rehabilitation period when school children were prescribed with the dietary treatment with pectin substances and cellular tissue contained in the foodstuffs. Microbial flora balance was normalized after two weeks of treatment in the TG. Whereas in the CG it was necessary to add either the professional hygiene of the oral cavity or treatment. Surgical procedures of teeth extraction were held in both groups electively during the rehabilitation period as there were no emergencies. After teeth extraction in the patients from the CG a number of Candida fungi doubled. It can be explained as the oral cavity homeostasis. Three school children had the activation of anaerobic flora in their analysis. Besides the teenagers' mental lability it can be explained as the scarce hygiene of the oral cavity and anaerobic flora activation added to the pathological process. Open wound was infected, algesthesia prevented from autopurification after tooth extraction. The period of the wound healing was extended. Discomfort and algesthesia staved off the schoolchild from studying and having ordinary way of life. In the TG after tooth extraction the wound had surface tension healing in two days. The application of hygienic-preventive means Pectodent and pectin bandage for protecting and treating the wound surface after tooth extraction warded off the microbial flora to be virulent. Oxygen penetrated through the bandage. It prevented from the growth of anaerobic fusospirill. After the treatment procedures and raise of awareness among the future students delivered by the dentist and lecturer, the oral cavity hygiene advancement was observed in both groups. For validation and differentiation of the results index Silness Loe was added. It includes the thickness of the dental deposit in the cervical area of the tooth. In the TG of patients when the school children applied hygienic-preventive means pectin-based, 32% of them had dental deposit index – 0; 60% of them had dental deposit index – 1. 8% of them had plaques from the thin to the moderate layers with the index – 2. In the CG of patients who applied preventive means of hygiene containing calcium it was observed the severe dental deposit in the area of gum sulcus and interdental spatium in most of them up to 72% with the index – 3. 18% of patients had thin layer of dental deposit with the index 2. 10% of teenagers from this group were with the index – 0. Therefore the application of pectin-containing means of hygiene by the senior school children is more recommended as the prophylaxis of oral cavity diseases than those with calcium-containing ones.

## ■ CONCLUSIONS

1. When examining the school children of 16–18 the study provided data to the next stomatological information: 97.5% had caries and 22.6% had its complication. 15.1% had an absolute necessity for the teeth extraction.

87.8% had the inflammation of the periodontal tissues disease as a catarrhal gingivitis. 6.6% of patients had viral aphthous stomatitis and 3.4% of patients had infectious-allergic aphthous stomatitis. 87% of young people under study could have a disturbed occlusion.

2. Clinical and laboratory methods proved that the application of pectin-containing hygiene means of oral cavity by the youth is more recommended as a prophylaxis of oral cavity diseases than calcium-containing ones.
3. Means pectin-based is worth applying for the bandages after tooth extracting in the school children of 16–18 to reduce the after-surgery period and prevent from complications.
4. The model role of the teacher is very important in the organized communities when teaching the youth. He is not only the professional educator, but also a creative personality setting the goal, except for professional knowledge, to deliver the new system of knowledge relating to the youth self-help preserving the maxillofacial system as a component of biological and social systems.

**Authors' contribution:** conceptual and study design, editing – Rozhko M.; conceptual and study design, statistical data processing, writing – Haioshko O.; conceptual and study design, material compilation and analysis – Kosenko S.; material compilation and processing – Prots' H.; literature review, editing – Han R.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ REFERENCES

1. Hlushko L. (ed.) (2013) *General practice – family medicine. Practical guide*. Ivano-Frankivsk, 656 p. (in Ukrainian)
2. Ogareva A. (2007) *Clinical-instrumental assessment of periodont in musicians playing the wind instruments. Author's abstract*. M., 24 p. (in Russian)
3. *Order of the Cabinet of Ministers as of 08.11.2000 № 1662 "The adopted list of professional diseases" O.1. To adopt the list of professional diseases.* (in Ukrainian)
4. Haioshko O. (2015) Innovative technologies for wounds healing after teeth extraction. *Modern features of development of biological science as factors of solution of pressing problems of human survival and the natural environment*. London, pp. 55–57. (in Ukrainian)
5. Kosenko S., Haioshko O., Kononenko Yu. (2015) Pectodent. Application technology, part II. *Denta Club*, 2 (45), pp. 42–45.

Submitted/Подана: 13.10.2021

Accepted/Принята: 22.11.2021

Contacts/Контакты: gan181168@gmail.com

The article is published in the author's edition.

Бекетова Г.В., Горячева И.П.  
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Beketova H., Horiacheva I.  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Синдром прорезывания зубов у детей: что нужно знать врачу?\*

Teething Syndrome in Children: What Should Doctor Know?

---

### Резюме

Статья посвящена проблеме прорезывания зубов у детей. Основываясь на данных международных аналитических обзоров, авторы представили современные взгляды на клинические проявления процесса, их взаимосвязь с физиологическим периодом дентации. В работе рассмотрены актуальные подходы к решению данной проблемы, проанализированы способы коррекции ведущих признаков и симптомов, применение нефармакологических и фармакологических средств с оценкой их эффективности и безопасности при купировании боли в периоде дентации у младенцев. Авторами представлены данные о возможных рисках и негативных последствиях использования местных анестетиков на основе бензокаина, лидокаина, гомеопатических средств при прорезывании молочных зубов у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** прорезывание зубов, младенцы, боль, лечение.

---

### Abstract

Article is devoted to the issue of teething in children. On the base of the data of international analytical reviews, the authors present modern views on clinical manifestations of teething as well as the relationship of the latter with the physiological period of teething. In the paper, there are considered current approaches to observation of infants, analyzed the ways to correct the main signs and symptoms, and assessed the effectiveness and safety of non-pharmacological and pharmacological agents in the management of pain during teething in infants. The authors present data on the possible risks and negative consequences of the use of local anesthetics based on benzocaine, lidocaine and homeopathic remedies for teething of milk teeth in young children.

**Keywords:** teething, babies, pain, treatment.

---

Adam and Eve had many advantages, but the principal one was that they escaped teething.

M. Twain [39]

У Адама и Евы было много преимуществ, но главным из них было то, что они избежали прорезывания зубов.

М. Твен [39]

---

\* На правах рекламы.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Процесс прорезывания зубов (dentatio) является нормальным этапом развития ребенка, и влияние прорезывания зубов на здоровье младенцев обсуждается уже по крайней мере 5000 лет. В то же время традиционные взгляды на эту проблему до сих пор не получили полного подтверждения в научной литературе [15]. Современные международные обзоры демонстрируют недостаточное количество данных о способах коррекции ведущих признаков и симптомов, сопровождающих процесс прорезывания зубов у детей.

Среди врачей и особенно среди родителей широко распространено мнение о том, что боль и другие неприятные ощущения, связанные с прорезыванием зубов у малышей, должны устраняться фармакологическими и нефармакологическими средствами, однако, по мнению Tsang A.K., необходимы дальнейшие исследования для понимания и изучения эффективности методов и подходов к устранению симптомов прорезывания зубов у детей [38].

Из-за недостаточности знаний в этой области Karjiker Y.I., Morkel J.A. провели обзор, цель которого заключалась в анализе симптомов прорезывания зубов и предлагаемых вариантов лечения с использованием результатов аналитических исследований, представленных в международных базах данных EMBASE, Medline, PubMed, Google Scholar и Кокрановская библиотека за 20-летний период (1999–2019 гг.) [14].

Известно, что закладки первых молочных зубов формируются под деснами еще до рождения ребенка и dentatio – это процесс прорезывания зубов через десны. Он обычно начинается около 4–8 месяцев, а появление 20 временных зубов заканчивается примерно к 30–36 месяцам жизни – возрасту, когда прорезываются вторые первичные моляры. Тем не менее время прорезывания зубов может варьировать в пределах 6 месяцев [16, 41]. Первыми прорезывающимися молочными зубами обычно являются нижние центральные резцы. Однако, несмотря на естественные вариации, средний возраст прорезывания первых зубов составляет приблизительно 7 месяцев. Иногда один или несколько зубов могут присутствовать при рождении ребенка или прорезываться в первый месяц жизни. Эти зубы, которые, как правило, располагаются в области нижних резцов, могут быть частью первичного зубного ряда или аномальных зубоподобных структур. Натальные зубы, которые не являются частью первичного зубного ряда, иногда могут требовать удаления, если существует опасность их отслоения и риск вдыхания фрагментов, затруднений при кормлении и изъязвления нижней поверхности языка [5, 28].

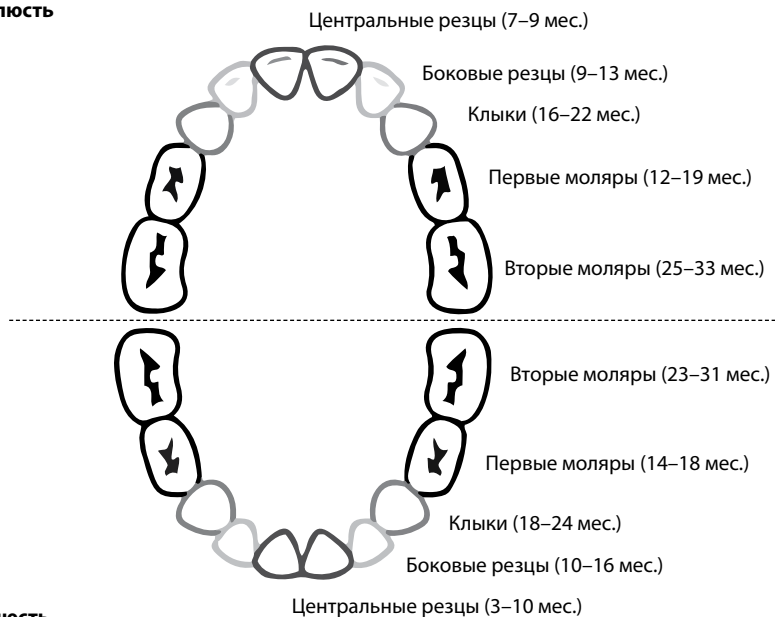
Как правило, и молочные, и постоянные зубы прорезываются парами, начиная с нижних главных центральных резцов – на 2 недели или более раньше, чем верхние главные центральные резцы. Обычно к 3 годам у ребенка появляется в общей сложности 20 молочных зубов (см. рисунок).

Молочные зубы выглядят меньше и белее, чем постоянные зубы.

Формирование корней зубов – это процесс, который обычно завершается в течение 3–5 лет после прорезывания коронки зубов (табл. 1).

Уже в возрасте 6–7 лет ребенок начнет терять свои молочные зубы. Очень важно сохранять молочные зубы и ухаживать за ними, поскольку

**Верхняя челюсть**



**Нижняя челюсть**

**Схема прорезывания молочных зубов**

Diagram of the eruption of milk teeth

они оставляют место для их постоянных преемников и, при отсутствии кариеса и последующей инфекции, создают физиологические условия для здоровья постоянных зубов. Молочные зубы придают ребенку нормальный внешний вид, помогают говорить и позволяют употреблять разнообразные продукты питания.

**Таблица 1**

**Сроки прорезывания молочных зубов**

Table 1  
Terms of teething of milk teeth

Верхние молочные зубы	Сроки прорезывания верхних молочных зубов (мес.)
Центральный резец	8–12
Боковой резец	9–13
Клыки	16–22
Первый моляр	13–19
Второй моляр	25–33
Нижние молочные зубы	Сроки прорезывания нижних молочных зубов (мес.)
Центральный резец	6–10
Боковой резец	10–16
Клыки	17–23
Первый моляр	14–18
Второй моляр	23–31

## ■ ПРОРЕЗЫВАНИЕ ЗУБОВ

Процесс прорезывания молочных зубов у детей часто может беспокоить как самого ребенка, так и его родителей, ухудшая качество жизни семьи.

Признаками и симптомами прорезывания зубов могут быть:

- боль;
- воспаление;
- общее недомогание;
- нарушенный сон;
- слюнотечение;
- натирание/кусание/сосание десен;
- расстройство кишечника;
- потеря аппетита.

Существуют значительные индивидуальные различия в наличии или отсутствии, а также в степени тяжести симптомов, связанных с прорезыванием зубов. У одних младенцев будут одновременно отмечены несколько разнообразных симптомов, у других – только один [19], но большинство родителей сообщают чаще всего о наличии боли при прорезывании зубов.

## ■ СИСТЕМНЫЕ РАССТРОЙСТВА И БОЛЬ

Большинство детей в возрасте 6–12 месяцев подвержены целому ряду легких недугов и инфекций. В связи с этим бывает трудно дифференцировать признаки и симптомы прорезывания зубов от симптомов сопутствующего состояния, которое, возможно, усугубляется процессом прорезывания зубов.

Представлены данные о том, что прорезывание зубов происходит в так называемое «восьмидневное окно», в течение которого появляется зуб. Это временной интервал продолжительностью от 4 дней до прорезывания и до 3 дней после него [36]. Боль, связанная с прорезыванием зубов, обычно считается постоянной и тупой. Она усиливается в течение 4 дней до появления зуба, а затем быстро уменьшается, если прорезывание не связано с выраженным воспалением, которое может занять несколько дней (чаще 3 дня).

Учитывая возраст и отсутствие возможности коммуникации с ребенком, доказательствами признаков и симптомов прорезывания зубов в основном являются субъективные комментарии родителей, работников детских учреждений и/или медицинских работников [25, 26, 38].

Karjiker Y.I., Morkel J.A. в качестве наиболее частых симптомов при прорезывании молочных зубов называют раздражительность, повышенное слюноотделение, насморк, потерю аппетита, диарею, сыпь, нарушение сна и трение ребенком десен [14]. В большинстве исследований крупных когорт детей не выявлено причинно-следственной связи между прорезыванием зубов и инфекцией, лихорадкой или диареей. У некоторых детей с прорезыванием зубов может быть связано усиленное слюнотечение, сосание пальцев и трение десен.

Тем не менее ряд исследований показывают, что большинство системных признаков прорезывания зубов, а именно такие симптомы, как лихорадка, рвота, высыпания на лице, нарушение сна, жидкий стул,

снижение аппетита и кашель, вызваны другими причинами [18, 32, 40]. В большинстве случаев это менингит, бактериальные, герпетические и другие вирусные инфекции.

В работах McDonald R.E., Avery D.R. et al. прорезывание зубов описывается как физиологический процесс, который не следует ассоциировать с лихорадкой и системными расстройствами. Лихорадка и инфекции дыхательного тракта в этот период жизни чаще возникают одновременно с прорезыванием зубов, но при этом не являются связанными с ним [18].

Некоторые исследователи предполагают, что нарушения при прорезывании зубов также могут быть вызваны физиологическими изменениями в развитии ребенка, снижением уровня материнских антител, в то время как ночной плач может быть вызван тревогой от разлуки с родителями или стремлением малыша к получению большего внимания [33].

В настоящее время принято считать, что прорезывание молочных зубов сопровождается рядом относительно незначительных симптомов [19].

Согласно данным Американской академии педиатрии (AAP), случайные симптомы прорезывания зубов у младенцев включают легкую раздражительность, невысокую температуру, слюнотечение и позывы жевать что-нибудь твердое [1]. В проспективном исследовании Macknin M.L., Piedmonte M. et al. также были выявлены снижение аппетита к твердой пище, кусание и сосание предметов, слюнотечение, трение ушей и десен, раздражительность, сыпь на лице, аномальная температура и длительное бодрствование (уменьшение времени сна), имеющие определенную связь с процессом прорезывания зубов [15]. По мнению McIntyre G.T. et al., все дети при прорезывании зубов в большей или меньшей мере имеют вышеуказанные симптомы [19], и именно они были определены как «временно связанные с прорезыванием зубов».

В опубликованном исследовании Franzolin S.O.B., Pardini M.I. et al. признаки/симптомы прорезывания зубов объясняют ролью тучных клеток как источника медиаторов воспаления. Количество тучных клеток в перикорональных тканях полости рта отличается на различных фазах прорезывания зубов (в подслизистом слое их больше, чем во внутрикостном). Именно последующая дегрануляция и местное высвобождение медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины, протеазы, цитокины и факторы роста, могут быть ассоциированы с симптомами прорезывания зубов (зуд, воспаление, местное покраснение и сиалорея) [10].

Oziegbe E.O., Folayan M.O. et al. провели опрос 1013 матерей детей, в котором наиболее распространенными симптомами и признаками, о которых сообщалось после прорезывания зубов, были лихорадка (51,8%), диарея (12,5%) и рвота (2,9%) [26].

В других исследованиях у большинства детей присутствовали один или несколько симптомов при прорезывании зубов – слюнотечение (92%), нарушения сна (82,3%) и раздражительность (75,6%) [20], поведенческие проблемы, высокая температура и кашель [35], слюнотечение и позыв жевать предметы [17]. Owais A.I., Zawaideh F. et al. считают, что температура тела выше 39 °C не может быть связана с прорезыванием зубов и требует дальнейшего поиска причины гипертермии [25].



Связь между общими объективными признаками (слинотечение, лихорадка и диарея) и прорезыванием молочных зубов продемонстрировали Noor-Mohammed R. et al. Лихорадка при этом являлась наиболее распространенным признаком, за которым следовали слюнотечение и сочетание лихорадки со слюнотечением. Большинство признаков появились во время прорезывания первичных резцов. Кроме того, авторы настаивают, что, если у младенца в возрасте прорезывания зубов имеются перечисленные симптомы, их можно отнести к прорезыванию зубов, но в первую очередь необходимо исключить другие возможные причины, объясняющие их [23].

Исследование, представленное Ramos-Jorge J., Pordeus I.A. et al., показало значимую связь между прорезыванием зубов и нарушением сна, слюноотделением, сыпью, насморком, диареей, потерей аппетита, раздражительностью и небольшим повышением температуры [29]. Эти взаимосвязи/ассоциации были значительными в день прорезывания и через день после него. Следовательно, невозможно предсказывать процесс *dentatio*, наблюдая за признаками и симптомами, так как отсутствуют ассоциированные проявления накануне самого прорезывания зубов. Результаты этого исследования подтверждают идею о том, что с прорезыванием зубов не связаны тяжелые признаки и симптомы. Таким образом, врачу стоит искать другие причины до того, как связать серьезные признаки и симптомы непосредственно с процессом прорезывания зубов [29].

Elbur A.I., Yousif M.A. et al. показали, что процесс прорезывания молочных зубов связан с незначительным повышением температуры, но при этом лихорадка для него не характерна. Авторы считают, что имеют место заблуждения относительно трактовки признаков и симптомов у младенцев в периоде *dentatio* [7].

В исследовании El-Gilany A.H., Abusaad F.E. et al. отмечено, что лишь 13,6% матерей не применяли лечебные средства при прорезывании зубов у их детей. Наиболее часто мамы использовали анальгетики/жаропонижающие, пустышки и антибиотики (71,3%, 31,3% и 24,3% соответственно). При этом процесс прорезывания зубов был неправильно ассоциирован с нарушениями сна, зудом ушей и щек, первичным герпетическим гингивостоматитом, кашлем, крупом, бронхитом, диареей, лихорадкой, судорогами и (в тяжелых случаях) даже смертью [6].

## ■ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

Итак, прорезывание зубов – это нормальный физиологический процесс, однако иногда он может быть болезненным для младенцев. Слишком часто благонамеренные родители, которые хотят облегчить боль ребенка, обращаются к лекарствам и продуктам, которые могут быть вредными.

В современной литературе опубликован ряд рекомендуемых вариантов ведения и лечения младенцев в период прорезывания зубов. Объективно Metagrour M. et al. представили два основных метода – нефармакологический и фармакологический, которые были предложены в качестве лечения в периоде прорезывания зубов [20]. При этом немедикаментозные подходы превалируют из-за предпочтительного

отношения родителей к применению средств, не угрожающих здоровью их ребенка.

Немедикаментозные методы лечения прорезывания зубов включают:

- растирание десен охлажденной ложкой / чистым пальцем;
- применение охлажденных зубных колец;
- использование охлажденной соски;
- утешение, успокаивание;
- кусание замороженных фруктов и овощей.

Текущие сводные данные Национального института здоровья и качества ухода (NICE) по прорезыванию зубов рекомендуют простые меры самопомощи в качестве первых шагов для облегчения дискомфорта [24]. К ним относятся осторожное растирание десны чистым пальцем и предоставление ребенку возможности укусить чистый и прохладный предмет.

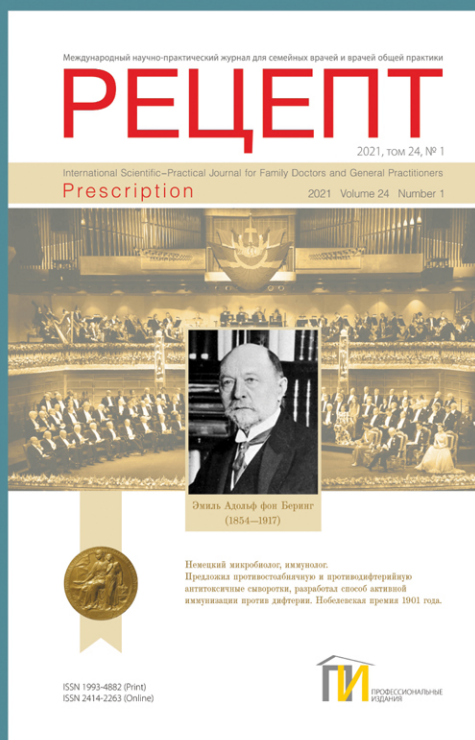
В публикациях Metapour M. et al. отмечено, что, по мнению родителей, наиболее эффективными способами уменьшения боли были «терапия объятиями» (утешение) и растирание десен у ребенка. Однако ни один из методов не был полностью эффективным в борьбе со всеми рассмотренными проблемами прорезывания зубов [20].

Чтобы облегчить боль при прорезывании зубов у младенцев, родители и осуществляющие уход за детьми взрослые могут опираться на соответствующие рекомендации ААР [1, 2]. Если десны у ребенка опухшие и болезненные, следует осторожно их потереть или помассировать одним пальцем или дать ребенку жевать прочное зубное кольцо из твердой резины. Кольца для прорезывания зубов могут временно облегчить боль [31]. Максимального облегчения можно достичь, если сначала охладить зубное кольцо до отрицательной температуры, но предварительно нужно убедиться, что оно не замерзло, так как в этом случае слишком твердая структура может повредить десны ребенка. При использовании зубного кольца родители должны контролировать процесс и избегать возможного риска подавиться у ребенка. Устройство должно быть прикреплено к одежде младенца, а не быть на шее, чтобы не было риска удушья. Уменьшение боли достигается за счет подавления сенсорных рецепторов при механическом давлении на десны, вызванном прикусыванием зубных колец или пустышек, и массажа десен. При этом твердые силиконовые кольца предпочтительнее колец, заполненных жидкостью, которые могут протекать при незначительном повреждении [37].

Кроме того, всегда следует проверять маркировку упаковки кольца, чтобы убедиться, что оно содержит только инертные вещества [15]. В составе изделия не должны присутствовать бисфенол А, латекс, поливинилхлорид, фталаты.

Кусание или всасывание холода (замороженные предметы, включая фрукты, овощи или другие продукты) также вызывает уменьшение болевых ощущений за счет локального сужения сосудов и уменьшения воспаления. Однако предполагается, что эти средства должны использоваться только у детей, которые уже способны есть твердую пищу. Не следует использовать очень твердые продукты, чтобы избежать боли, вызванной сдавливанием, и возникновения гематом. Более того,

Международный  
научно-практический  
журнал для семейных  
врачей и врачей общей  
практики



Новый номер журнала  
можно бесплатно скачать на сайтах

[www.recipe.by](http://www.recipe.by)  
[www.recipe.com.ua](http://www.recipe.com.ua)

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь  
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78

e-mail: [recipe@recipe.by](mailto:recipe@recipe.by)



# ПАРАЦЕТАМОЛ для ДЕТЕЙ

5 мл сиропа содержат 120 мг парацетамола

## Показания

Повышенная температура тела при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Болевой синдром малой и средней интенсивности различного генеза (головная боль, зубная боль, невралгия, боли в мышцах)

**Анальгезирующее**

**Жаропонижающее**

**Слабое  
противовоспалительное  
действие**



**с 6  
МЕСЯЦЕВ**

Возраст	Разовая доза	
от 6 месяцев до 1 года	2,5-5 мл	60-120 мг парацетамола
от 1 до 3 лет	5-7,5 мл	120-180 мг парацетамола
от 3 до 6 лет	7,5-10 мл	180-240 мг парацетамола
от 6 до 12 лет	10-15 мл	240-360 мг парацетамола
<b>Кратность приема</b>	3-4 раза в сутки с интервалом не менее 4 часов	
<b>Примечание</b>	Разовая доза парацетамола составляет 10-15 мг/кг массы тела, суточная доза — 40-60 мг/кг массы тела.	

Метаболизм лекарств в организме детей протекает иначе, чем у взрослых, поэтому им необходимы иные лекарственные формы. Жидкие формы (сироп, суспензия) всасываются лучше и действуют быстрее, чем твердые формы. Также маленьким детям трудно глотать таблетки, поэтому для них приемлемы пероральные растворы и сиропы\* Т.к. дозировка парацетамола в каждом отдельном случае рассчитывается с учетом веса ребенка, легче это сделать, используя для приема жидкие лекарственные формы.

## Реклама лекарственного препарата.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Максимальный курс без консультации врача - 3 дня.

Производитель: ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина.

Представительство в Республике Беларусь:  
220015, г. Минск, ул. Гурского, д. 22Б, пом. 504  
e-mail: 2014@bhfz.by, тел. +375 (17) 300-30-20



**БХФЗ**

\*<https://www.who.int/childmedicines/media/backgrounder/BG1/ru/>

необходим родительский надзор, чтобы предотвратить риск подавиться небольшими кусочками пищи у ребенка [31].

Избыточная продукция слюны и связанное с этим слюнотечение часто приводят к тому, что кожа вокруг рта ребенка, обычно нижняя губа и подбородок, пропитывается слюной. По мере необходимости ее следует протирать, чтобы избежать появления трещин в уголках рта и образования сыпи. Эту сыпь также можно считать одним из признаков прорезывания зубов [34].

Особое внимание следует обратить на риск использования браслетов, ожерелий и других украшений для уменьшения боли при прорезывании зубов у младенцев. Бусинки украшений бывают выполнены из различных материалов, таких как янтарь, дерево, мрамор или силикон. Ювелирные изделия, предназначенные для прорезывания зубов, – это не то же самое, что кольца для прорезывания зубов или прорезыватели, которые сделаны из твердого пластика или резины. Такие ювелирные украшения не подходят для ношения взрослыми или детьми, а их использование для снятия боли при прорезывании зубов сопряжено с серьезными осложнениями, включая аспирацию и удушье. Другие проблемы включают потенциальную травму рта или инфекцию, если украшение раздражает или прокалывает десны ребенка [31].

При отсутствии достаточного эффекта используют медикаментозные средства:

- анальгетики;
- жаропонижающие;
- местные анестетики;
- комбинированные средства.

Устранение боли у детей в период прорезывания зубов с помощью рецептурных или безрецептурных фармакологических препаратов часто оказывает очень действенный эффект. Нередко родители самостоятельно пытаются облегчить симптомы прорезывания зубов, втирая обезболивающие препараты в десны ребенка. Однако такие действия могут быть опасными для ребенка и могут привести к серьезным осложнениям или даже смерти.

Важно понимать, что любой гель для прорезывания зубов обычно обладает местным действием и не может обеспечить длительного купирования болевых ощущений. Применяют местные средства не более 5–6 раз в сутки, чтобы избежать развития нежелательных реакций.

### **Риски применения кремов и гелей для прорезывания зубов**

Активным ингредиентом некоторых безрецептурных продуктов для ухода за полостью рта является местный анестетик бензокаин. Чаще всего бензокаиновые препараты для ухода за полостью рта используются у взрослых для обезболивания слизистых оболочек рта и горла или для подавления рвотного рефлекса во время медицинских и хирургических процедур (чреспищеводная ЭХО-КГ, эндоскопия, интубация, замена зонда для кормления). В то же время использование бензокаиновых гелей, спреев, мазей, растворов и пастилок для устранения боли во рту и деснах у малышей может привести к редкому, но тяжелому, иногда фатальному, состоянию – метгемоглобинемии [31].

На официальном сайте правительства США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (The US Food and Drug Administration – FDA) разместило предупреждение о том, что риск серьезного и потенциально смертельного заболевания крови (метгемоглобинемии) побуждает принимать серьезные ограничительные меры в отношении пероральных безрецептурных бензокаиновых продуктов, используемых при прорезывании зубов и боли во рту, а также местных анестетиков, отпускаемых по рецепту [30].

В рамках постоянного мониторинга FDA проведена оценка 119 случаев бензокаин-ассоциированной метгемоглобинемии за 8,5 года (22 случая произошли у пациентов младше 18 лет, 11 из них – у детей младше 2 лет, 4 пациента умерли, в том числе один младенец). Примерно в 2/3 случаев было указано, что используемый бензокаин был в форме спрея для местного применения или орального геля.

Всего FDA зарегистрировано более 400 случаев метгемоглобинемии, связанной с бензокаином, опубликованных в медицинской литературе за последние 50 лет, что послужило основанием для запрещения использования таких средств для купирования боли при прорезывании зубов у детей.

Однако, несмотря на повторные предупреждения, все еще имеют место фармацевтические рекомендации относительно использования бензокаинсодержащих продуктов в лечении прорезывания зубов у младенцев. По данным Ip E.J., Patel P.B. et al., почти две трети (63,0%) фармацевтов неправильно рекомендовали продукт, содержащий бензокаин [13].

При появлении признаков и симптомов метгемоглобинемии (бледные, серые или синюшные кожа, губы и ногтевые ложа; одышка; учащенное сердцебиение; усталость) в случае применения средств на основе бензокаина для лечения боли во рту следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью. При этом важно помнить, что признаки и симптомы метгемоглобинемии могут появиться в течение от нескольких минут до 1–2 часов как после первого, так и после повторного использования препарата и привести к тяжелым последствиям и даже смерти.

Как местные средства лечения боли при прорезывании зубов используют и другие анестетики, обычно препараты на основе лидокаина гидрохлорида, который быстро всасывается через слизистые оболочки полости рта, обеспечивая быстрое, но временное облегчение боли [4].

В 2018 году в Британии эксперты Агентства по регулированию использования лекарственных средств и товаров медицинского назначения (MHRA) провели системный анализ преимуществ и рисков применения пероральных препаратов лидокаина с учетом всех имеющихся доказательств. Данные анализа MHRA были переданы в Комиссию по лекарственным средствам для человека (CHM) (независимый орган по вопросам безопасности, качества и эффективности лекарств) для получения соответствующих рекомендаций [24]. На основе данных анализа MHRA в 2019 году CHM рекомендованы следующие меры по минимизации риска перорального применения продуктов, содержащих анестетик лидокаин, при прорезывании зубов у детей:

- изменение юридического статуса пероральных препаратов, содержащих лидокаин, с обычных на рецептурные;

- ограничение размера их упаковки до 10 граммов;
- позиционирование пероральных препаратов лидокаина в качестве препаратов второй линии после немедикаментозного лечения;
- обязательная маркировка препаратов, содержащих лидокаин, разрешенных для взрослых или по другим показаниям (например, язвы во рту), предупреждением: «NB! Не подходят для лечения симптомов прорезывания зубов у детей».

Также пероральный вязкий раствор лидокаина в составе гелей для прорезывания зубов не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у младенцев и детей первых лет жизни, поскольку может нанести им серьезный вред, вплоть до летального исхода [2, 8].

Важно помнить, что в процессе использования геля с лидокаином разносится слюной по всей ротовой полости. При этом одновременно с обезболиванием десен будет также происходить онемение языка и губ, что может затруднять процесс глотания у ребенка. Во время прорезывания зубов выделение слюны у младенцев усиливается. Затрудненное сглатывание слюны вследствие воздействия лидокаина может быть опасным, особенно во время сна ребенка, приводя к обильному слюнотечению и риску захлебнуться. Поэтому применения гелей, содержащих лидокаин, следует избегать до момента полного формирования глотательного рефлекса и перестройки инфантильного типа глотания на соматический (после прорезывания передней пары нижних зубов) [45].

Таким образом, все фармацевты, врачи, поставщики медицинских услуг и потребители должны быть осведомлены о рисках использования гелей и спреев с анестетиками и избегать применения бензокаина и вязкого лидокаина для облегчения симптомов прорезывания зубов у младенцев [11].

В свою очередь, Американская академия педиатрии акцентирует внимание на том, что подобные местные средства, которые наносят на десны, не следует использовать при прорезывании зубов еще и потому, что они бесполезны, так как вымываются изо рта ребенка в течение нескольких минут [1]. Местные обезболивающие компоненты в составе гелей обладают кратковременным эффектом (не более 1 часа), после чего боль возвращается. Пытаясь помочь своему ребенку, родители применяют гели чаще, чем позволяет безопасный режим дозирования. Закономерным итогом чрезмерного применения стоматологических гелей с местными анестетиками у грудных детей является быстро нарастающая интоксикация, поскольку местные анестетики и их метаболиты являются слабыми основаниями и легко преодолевают гематоэнцефалический барьер. Токсические реакции чаще всего возникают при абсолютной передозировке, когда доза препарата превышена, или при относительной передозировке, связанной с нарушением метаболизма этих лекарственных средств. Местные анестетики имеют «узкий терапевтический коридор», то есть интервал между максимальной терапевтической и минимальной токсической дозой невелик. У грудных детей клиренс местных анестетиков снижен, а период полувыведения, наоборот, повышен, что может быть причиной передозировки препарата [45].

Еще одним направлением в устранении боли при прорезывании зубов являются местные анестетики. Входящие в состав гелевых форм

местные антисептики при длительном (8–10 дней прорезывания зубов), регулярном (6–8 эпизодов прорезывания за один год) и особенно – бесконтрольном применении могут угнетать функционирование нормальной микрофлоры полости рта и/или препятствовать естественному формированию орального микробиома, что может стать причиной формирования бактериальных и грибковых поражений ротоглотки [3].

При фармакологическом ведении боли при прорезывании зубов у младенцев применяют также системные анальгетики (парацетамол или ибупрофен). Жидкий парацетамол, не содержащий сахара, можно использовать для младенцев при прорезывании зубов с интервалом от 4 до 6 часов, максимум 4 дозы в день, учитывая его анальгетический и жаропонижающий эффекты [4]. Суспензия парацетамола или ибупрофена, вводимая в соответствии с утвержденными показаниями и дозой, при необходимости может быть рассмотрена для детей в возрасте 3 месяцев и старше [24], учитывая, что, в отличие от парацетамола, ибупрофен помимо анальгезирующей и жаропонижающей активности обладает противовоспалительным эффектом.

Для уменьшения болевого синдрома и купирования сопутствующих симптомов при прорезывании зубов у младенцев возможно сочетанное применение системных анальгетиков/антипиретиков и препаратов для местной терапии.

К местным средствам лечения прорезывания зубов также относят второстепенные анальгетики (такие как препараты на основе холина салицилата, хотя их использование до сих пор является предметом обсуждения).

Данная группа препаратов – продукты на основе холина салицилата, обладают обезболивающим, а также противовоспалительным и жаропонижающим действием, уменьшая отек. Местное использование салицилатов у детей является предметом споров. Агентство по регулированию лекарственных средств для здравоохранения (MHRA) Британии не рекомендует использование салицилатов для местного обезболивания у детей в возрасте до 16 лет из-за высокой вероятности их токсичности и теоретического риска развития синдрома Рея [22]. Кроме того, неконтролируемое нанесение салицилата холина на десну может привести к химическому ожогу слизистой оболочки полости рта [27].

В рекомендациях Американской академии детской стоматологии (AAPD) отмечено, что прорезывание зубов может вызывать периодический локальный дискомфорт, раздражительность, субфебрильную температуру и повышенное слюноотделение. В лечение этих симптомов включены пероральные анальгетики и применение зубных колец. AAPD рекомендует избегать использования местных анестетиков или гомеопатических средств для снятия дискомфорта из-за потенциально-го вреда этих продуктов для младенцев [28]. Эксперты FDA также предупреждают, что, в отличие от лекарств, гомеопатические средства для прорезывания зубов не проходят строгой проверки на безопасность и эффективность. Особую опасность для младенцев и детей представляют гомеопатические препараты, содержащие белладонну [9]. В экстренном релизе от 30 сентября 2016 г. FDA рекомендует полностью прекратить использование гомеопатических таблеток и гелей для прорезывания



зубов, особенно с белладонной, и немедленно их утилизировать [42]. При возникновении у ребенка судорог, затрудненного дыхания, общей вялости, чрезмерной сонливости, мышечной слабости, покраснения кожи, запора, затруднения мочеиспускания, возбуждения после использования гомеопатических таблеток или гомеопатических гелей для прорезывания зубов необходимо срочно обратиться за экстренной медицинской помощью.

Отдельно в литературе собраны распространенные в педиатрической практике советы, которые не имеют никакой доказательной базы, в связи с чем необходимо обратить внимание на следующее:

- не рекомендуется добавлять мед, варенье или сахар в бутылочку для кормления или макать соску в сладкую пищу, поскольку эти средства не обладают обезболивающим действием, но могут вызвать кариес и боль;
- бутылочки для кормления в постели, в частности содержащие сладкую жидкость, также не рекомендуются: постоянное воздействие сахара даже в низких концентрациях увеличивает риск разрушения зубов, последующей боли и инфекции;
- не рекомендуется наносить спирт на слизистую оболочку полости рта младенца, поскольку он не оказывает обезболивающего эффекта, но в силу анатомо-физиологических особенностей слизистых оболочек полости рта ребенка очень быстро всасывается и может быть причиной тяжелых осложнений [5].

## ■ ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Во время прорезывания зубов следует использовать только инертные предметы для прорезывания зубов и/или рекомендованные лекарства, не содержащие сахара.

Препараты для прорезывания зубов следует хранить в недоступном для детей месте, чтобы исключить возможность их передозировки и отравления ребенка.

Лекарства, применяющиеся при прорезывании зубов, следует использовать отдельно от еды (не добавлять в бутылочку для кормления или в еду, потому что трудно контролировать введенную дозу; кроме того, активный ингредиент лекарства может взаимодействовать с пищей).

### **Рекомендации по грудному вскармливанию в период прорезывания молочных зубов**

При прорезывании зубов часто ребенок может кусать грудь матери, что не должно быть поводом для прекращения грудного вскармливания. Во время грудного вскармливания язык прикрывает нижние зубы, поэтому ребенок не может сосать и кусать одновременно. Младенцы кусают грудь матери по разным причинам, которые зависят от возраста ребенка [36]. Укусы чаще возникают, когда у ребенка прорезываются зубы, но обычно это кратковременная проблема. Важно окружить ребенка заботой и лаской: чаще брать на руки или укачивать, тем самым успокаивая его. А чтобы помочь малышу справиться с болью в период прорезывания зубов без риска для его здоровья, необходимо делать выбор исключительно в пользу эффективных и безопасных современных инновационных средств.

С 2018 года на рынке Украины представлен европейский препарат Стоматофит А Мини (ФИТОФАРМ КЛЕНКА С.А. (Польша)) для надлежащего ухода за деснами и слизистой оболочкой полости рта при прорезывании зубов у детей.

Стоматофит А Мини – комбинированный спрей комплексного действия для детей до 1 года и старше. Он способствует уничтожению грибов и бактерий, ускоряет регенерацию слизистой оболочки полости рта и облегчает состояние ребенка при прорезывании зубов. Препарат на водной основе (не содержит спирта и сахара), имеет приятный малиново-мятный вкус. Благодаря аппликатору и удобной форме спрея Стоматофит А Мини точно и аккуратно наносится на чувствительную зону.

В состав Стоматофита А Мини входят лаурет-9, мятная камфора (ментол) и масло мяты перечной, которые способствуют обезболиванию и устранению зуда, а также высокоэффективный современный катион-активный антисептик октенидина дигидрохлорид для обработки слизистых оболочек, кожи и ран.

Молекула октенидина имеет два не взаимодействующих между собой катионных активных центра, разделенных длинной алифатической углеводородной цепью, которая легко связывается с отрицательно заряженными глицерофосфатами мембран бактерий, что приводит к их гибели. Октенидин имеет широкий спектр антимикробной активности на Грам (+) и Грам (–) бактерии, хламидии, микоплазмы и грибы, без формирования их резистентности (табл. 2).

Антисептическая эффективность октенидина (для большинства микроорганизмов) достигается в течение 30 секунд с дальнейшим длительным (8 часов) антимикробным эффектом.

Октенидин стабильный, сохраняет антимикробную активность в широком спектре pH, не вызывает аллергию, не токсичен при местном применении, не имеет системного действия, поскольку не всасывается через слизистую оболочку полости рта, не повреждает клетки тканей,

**Таблица 2**  
**Спектр антимикробной активности октенидина дигидрохлорида**

Table 2  
Spectrum of antimicrobial activity of octenidine dihydrochloride

Патоген	Кратность разведения	Время обеззараживания
Staphylococcus aureus	1:1	30 с.
Escherichia coli	1:4	30 с.
Streptococcus pyogenes, agalactiae	1:1	30 с.
Enterococcus faecalis, faecium	1:1	30 с.
Pseudomonas aeruginosa	1:9	30 с.
Proteus mirabilis, vulgaris	1:4	30 с.
MRSA	1:1	10 мин.
Chlamydia trachomatis	1:4	30 с.
Mycoplasma, Ureaplasma	1:4	30 с.
Neisseria gonorrhoeae	1:4	30 с.
M. tuberculosis	1:1	5 мин.
Gardnerella vaginalis	1:1	30 с.

имеет хорошую клинико-экспериментальную доказательную базу безопасности и эффективности [12, 21].

Помимо антисептика и компонентов, которые способствуют уменьшению боли, в состав спрея Стоматофит А Мини входят:

- глицериновая основа, которая способствует удержанию продукта на слизистой оболочке;
- комплекс витаминов В2 (рибофлавин), В3 (ниацин) и провитамина В5 (D-пантенол) – способствует процессам регенерации и улучшения трофики тканей, увлажняет слизистую оболочку полости рта;
- цитрат цинка и экстракт эвкалипта (эвкалиптол) – усиливают антибактериальный эффект и имеют противовоспалительное действие;
- аскорбат натрия (витамин С) – способствует синтезу коллагена, усиливая регенерацию тканей;
- ксилит – блокирует размножение патогенной флоры, нормализует кислотно-щелочной баланс, повышает защитные свойства слюны;
- PEG-35 камфорное масло – растворитель, благодаря которому в продукт добавлены натуральные масла и экстракты для увлажнения слизистой оболочки, формирования защитного слоя и мукоадгезии в полости рта;
- полоксамер-188 – растворитель, благодаря которому не используется спирт, но значительно повышается уровень мукоадгезии и структурной стабильности поврежденных клеток.

В соответствии с Приложением 1 Распоряжения Европейского Парламента и Совета ЕС № 1223/2009/ЕС от 30 ноября 2009 г. в отношении косметических продуктов Стоматофит А Мини является безопасным и не представляет угрозы для здоровья людей при нормальных и предсказуемых условиях использования, с учетом инструкции по применению [46].

Способ применения и дозировка: для детей до 1 года при болезненном прорезывании зубов – 1 доза наносится с обеих сторон десен до 3 раз в сутки.

Таким образом, современные международные аналитические обзоры, касающиеся необходимости использования, а также эффективности и безопасности лекарственных средств для купирования боли при прорезывании зубов у младенцев, свидетельствуют об отсутствии в мире общепринятых подходов к решению этой проблемы.

Имеющиеся в арсенале практического врача топические средства для купирования боли при прорезывании зубов у младенцев имеют ряд побочных эффектов, которые ограничивают возможность их использования в педиатрии:

- антисептические гели негативно влияют на формирование нормального микробиома полости рта и могут быть причиной ее бактериально-грибковых поражений;
- гомеопатические средства, особенно с белладонной, не стандартизованы и не имеют доказательной базы в отношении их эффективности и безопасности;
- препараты, содержащие местные анестетики (бензокаин, лидокаин), запрещены во многих странах мира для использования у детей при прорезывании зубов из-за высокого риска развития жизнеугрожающих состояний.

В последние годы с помощью инновационных технологий создан и широко применяется в практике педиатра, семейного врача и стоматолога комбинированный европейский спрей местного действия, способствующий обезболиванию и снятию воспаления десен, а также предупреждающий развитие инфекции, – Стоматофит А Мини, при использовании которого отсутствуют вышеуказанные побочные эффекты. Мультикомпонентный состав и его синергичное действие обеспечивают высокую эффективность спрея, который имеет доказанный экспериментально и клинически оптимальный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его как современное средство выбора для купирования боли при прорезывании зубов у детей в возрасте до 1 года и старше.

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при поддержке компании «Лектравы» (Украина).

**Conflict of interest.** The article was prepared with support of the company "Lictravy" (Ukraine).

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. *Teething: 4 to 7 Months*. Available at: <https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspx> External Link Disclaimer (accessed May 15, 2018).
2. American Academy of Pediatrics (2015) *Teething: 4 to 7 Months*. Adapted from *Caring for Your Baby and Young Child: Birth to Age 5, 6<sup>th</sup> Edition*. Available at: <http://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspx>.
3. Bescos R., Ashworth A., Cutler C. (2020) Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Sci Rep*, no 10, 5254. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61912-4>.
4. (2015) *British National Formulary March 2015*. British Medical Association, London.
5. Lyttle C., Stoops F., Welbury R., Wilson N. (2015) Tooth eruption and teething in children. *The Pharmaceutical Journal PJ*, vol. 295, no 295 (7883). Available at: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/tooth-eruption-and-teething-in-children>. doi: 10.1211/PJ.2015.20069598.
6. El-Gilany A.H., Abusaad F.E. (2017) Mothers' teething beliefs and treatment practices in Mansoura, Egypt. *Saud Dent J*, no 29 (4), pp. 144–148.
7. Elbur A.J., Yousif M.A., Albarraq A.A., Abdallah M.A. (2015) Parental knowledge and practices on infant teething, Taif, Saudi Arabia. *BMC research notes*, no 8 (1), p. 699.
8. FDA Drug Safety Communication (2014) *FDA recommends not using lidocaine to treat teething pain and requires new Boxed Warning*.
9. The FDA, an agency within the U.S. Department of Health and Human Services (2016) *FDA warns against the use of homeopathic teething tablets and gels*. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/UCM523468>.
10. Franzolin S.O.B., Pardini M.I.M.C., Francischone L.A., Deffune E., Consolaro A. (2019) Explanation for the signs and symptoms of tooth eruption: mast cells. *Dental Press J. Orthod.*, no 24 (2), pp. 20–31.
11. Hartman N.R., Mao J.J., Zhou H., Boyne M.T., Wasserman A.M., Taylor K., Racoosin J.A., Patel V., Colatsky T. (2014) More methemoglobin is produced by benzocaine treatment than lidocaine treatment in human in vitro systems. *Regul Toxicol Pharmacol*, no 70, pp. 182–188.
12. Hubner N.O., Siebert J., Kramer A. (2010) Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol*, no 23, pp. 244–258.
13. Ip E.J., Patel P.B., Chi J.J., Shah-Manek B., Lau B. (2018) What are pharmacists recommending for infant teething treatment? *J Amer Pharm Ass.*, no 58 (1), pp. 79–83.
14. Karjiker Y.I., Morkel J.A. (2020) Teething symptoms and management during infancy – A narrative review. *South African Dental Journal*, vol. 75, no 2. Available at: [http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0011-85162020000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0011-85162020000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
15. Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. (2000) Symptoms associated with infant teething: a prospective study. *Pediatrics*, no 105 (4), pp. 747–752.
16. Marks S.C. (1995) The basic and applied biology of tooth eruption. *Conn Tiss Res.*, no 32 (1–4), pp. 149–157.
17. Massignan C., Cardoso M., Porporatti A.L., Aydinov S., Canto G.D., Mezzomo L.A., Bolan M. (2016) Signs and symptoms of primary tooth eruption: a meta-analysis. *Pediatr.*, no 137 (3): e20153501.
18. McDonald R.E., Avery D.R., Dean J.A. (2010) *Eruption of the teeth: local, systemic and congenital factors that influence the process*. Dentistry for the child and adolescent. 9<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, pp. 155–76.
19. McIntyre G.T., McIntyre G.M. (2002) Teething troubles? *British Dental Journal*, no 192 (5), pp. 251–255. doi: 10.1038 / sj.bdj.4801349.
20. Memarpour M., Soltanimehr E., Eskandarian T. (2015) Signs and symptoms associated with primary tooth eruption: a clinical trial of nonpharmacological remedies. *BMC Oral Health*, no 15 (1), p. 88.
21. Menke H., Pelzer M., Raff T. (2001) A new local antiseptic for surface treatment of severely burned. *Akt Traumatol*, no 31, pp. 211–215. (in German)
22. MHRA. *Oral salicylate gels: not for use in those younger than age 16 years*. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/oral-salicylate-gels-not-for-use-in-those-younger-than-age-16-years#fn:1> (accessed October 9, 2015).

23. Noor-Mohammed R., Basha S. (2012) Teething disturbances; prevalence of objective manifestations in children under age 4 months to 36 months. *Med Oral, Patol Oral Cir Bucal*, no 17 (3): e491.
24. *Oral Lidocaine-containing products for teething in children. Quick reference guide*. Available at: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c12234ce5274a0bc44dc67/Lidocaine-pharmacists-guide-4.pdf>.
25. Owais A.I., Zawaideh F., Bataineh O. (2010) Challenging parents' myths regarding their children's teething. *Int J Dent Hyg.*, no 8 (1), pp. 28–34.
26. Oziegbe E.O., Folayan M.O., Adekoya-Sofowora C.A., Esan T.A., Owofede F.J. (2009) Teething problems and parental beliefs in Nigeria. *J Contemp Dent Pract.*, no 10 (4), pp. 75–82.
27. Paynter A.S., Alexander F.W. (1979) Salicylate intoxication caused by teething ointment. *Lancet*, no 14 (8152), p. 1132. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92528-5.
28. (2021) *Perinatal and Infant Oral Health Care, Latest Revision*. Available at: [https://www.aapd.org/globalassets/media/policies\\_guidelines/bp\\_perinataloralhealthcare.pdf](https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/bp_perinataloralhealthcare.pdf).
29. Ramos-Jorge J., Pordeus I.A., Ramos-Jorge M.L., Paiva S.M. (2011) Prospective longitudinal study of signs and symptoms associated with primary tooth eruption. *Pediatr.*, no 128 (3), pp. 471–476.
30. *Risk of serious and potentially fatal blood disorder prompts FDA action on oral over-the-counter benzocaine products used for teething and mouth pain and prescription local anesthetics*. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-serious-and-potentially-fatal-blood-disorder-prompts-fda-action-oral-over-counter-benzocaine>.
31. *Safely Soothing Teething Pain and Sensory Needs in Babies and Older Children*. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/safely-soothing-teething-pain-and-sensory-needs-babies-and-older-children>.
32. Sarrell E.M., Horev Z., Cohen Z., Cohen H.A. (2005) Parents' and medical personnel's beliefs about infant teething. *Patient Educ Couns.*, no 57 (1), pp. 122–125.
33. Schechter N.L., Berde C.B., Yaster M. (2003) *Management of common pain problems in the primary care pediatric setting. Pain in infants, children and adolescents*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 693–706.
34. Seward M.H. (1972) The treatment of teething in infants: A review. *Br Dent J.*, no 132 (1), pp. 33–36.
35. Shapira J., Berenstein-Ajzman G., Engelhard D., Cahan S., Kalickman I., Barak V. (2003) Cytokine levels in gingival crevicular fluid of erupting primary teeth correlated with systemic disturbances accompanying teething. *Pediatr Dent.*, no 25 (5), pp. 441–448.
36. Smith A. (2013) *Teething and biting*. Available at: <http://www.breastfeedingbasics.com/articles/teething-and-biting> (accessed October 2015).
37. Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. (2000) Symptoms Associated With Infant Teething: A Prospective Study. *Pediatrics*, no 105 (4), pp. 747–752. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.747>.
38. Tsang A.K. (2010) Teething, teething pain and teething remedies. *Int Dent South Africa*, no 12 (5), pp. 48–61.
39. Twain M. (1986) *Puddin'head Wilson; and, Those extraordinary twins*. Harmondsworth, Penguin Books.
40. Wake M., Hesketh K. (2002) Teething symptoms: cross sectional survey of Ave groups of child health professionals. *Brit Med J.*, no 325, p. 814.
41. Wise G.E., Marks S.C., Zhao L. (1998) Effect of CSF-1 on in vivo expression of c-fos in the dental follicle during tooth eruption. *Eur J Oral Sci.*, no 106 (suppl. 1), pp. 397–400.
42. *FDA warns against the use of homeopathic teething tablets and gels. For Immediate Release: September 30, 2016*. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-homeopathic-teething-tablets-and-gels>.
43. Malroj M. (2012) *Mestnaya anesteziya. Ilyustrirovannoe prakticheskoe rukovodstvo. Per. s angl. 3-e izd.* [Local anesthesia. Illustrated practical guide. Translation from English. 3<sup>rd</sup> edition]. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 299 p. (in Russian)
44. Kucevlyak V.I. (2013) *Ortodontiya. Uchebnoe posobie dlya studentov stomatologicheskogo fakul'teta, vrachej-ortodontov, vrachej-internov* [Orthodontics. Study guide for students of the faculty of dentistry, orthodontists, interns]. Har'kov: SIM, 532 p. (in Russian)
45. Peredkova E.V. (2013) Neperenosimost' mestnyh anestetikov. Algoritm vybora preparata [Intolerance to local anesthetics. Algorithm of selection of drug]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, no 20, pp. 44–51.
46. (2009) *Cosmetic product safety report*. Prepared in accordance with Annex 1 to Regulation (EC) no 1223/2009 of the European Parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. Product name: Dentosept A MINI. In leading to: PHYTOPHARM KLEKA S. A. KLEKA. 163-040. Nowe Miasto nad Wartą (in Polish).

Подана/Submitted: 12.11.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: docbektova59@gmail.com, rutenia@ukr.net

Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева И.П., Вовк В.Н., Савинова Е.Б.  
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Beketova G., Soldatova O., Horyacheva I., Vovk V., Savinova E.  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Влияние неспецифических факторов защиты на течение острого риносинусита у детей\*

Influence of Nonspecific Protective Factors on the Course of Acute Rhinosinusitis in Children

---

### Резюме

В статье представлены современные данные о влиянии неспецифических факторов защиты на состояние местного иммунитета на уровне слизистой оболочки носо- и ротоглотки. Обсуждаются свойства фермента лизоцима, обладающего бактерицидным, противовирусным, антимикотическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Также представлены результаты собственного клинического исследования по применению назального спрея Лисобакт Рино (содержащего лизоцим и гипертонический раствор на основе изотонического раствора натрия хлорида и дополнительных компонентов, которые повышают тоничность раствора в целом) в комплексной терапии острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 1 до 6 лет. Использование назального спрея Лисобакт Рино подтвердило его безопасность и эффективность в уменьшении назальной обструкции, улучшении качества жизни пациентов, сокращении количества и интенсивности жалоб, снижении продолжительности использования назальных деконгестантов, предотвращении развития бактериальных осложнений и необходимости назначения антибактериальной терапии, а соответственно, уменьшении риска формирования резистентности к антибиотикам.

**Ключевые слова:** острый вирусный риносинусит, дети, лизоцим, Лисобакт Рино, лечение.

---

### Abstract

The article presents modern data on the influence of nonspecific protective factors on the state of local immunity of the mucous membrane of the nasal and oral cavity. The properties of the enzyme lysozyme, which has bactericidal, antiviral, antimycotic, anti-inflammatory and immunomodulatory effects, are discussed. The results of a clinical study on the use of Lysobact Rino nasal spray (containing lysozyme and hypertonic saline solution) in the complex therapy of acute viral rhinosinusitis in children are also presented. The use of nasal spray Lysobact Rino led to an effective and safe reduction of nasal obstruction, significant improvement in the quality of life of patients, decrease the number and intensity of complaints, decrease in the duration of use of nasal decongestants, decrease in the development of bacterial complications and the appointment of antibiotic therapy and, accordingly, decrease in the risk of antibiotic resistance formation.

**Keywords:** acute viral rhinosinusitis, children, lysozyme, Lysobact Rino, treatment.

---

\* На правах рекламы.

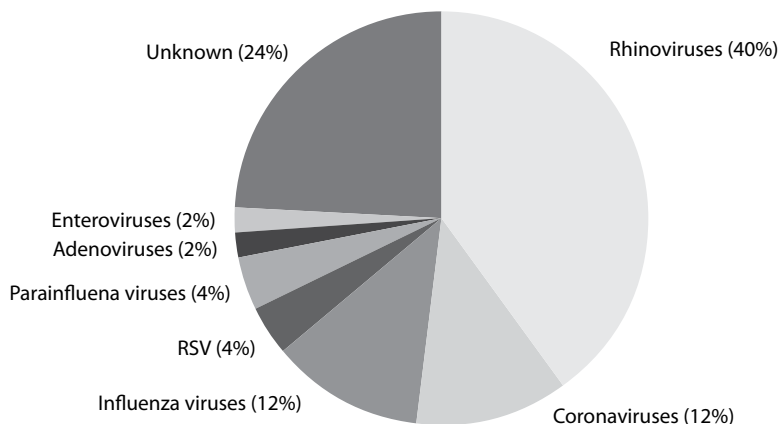
Проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей является актуальной во всем мире. Именно эти заболевания занимают лидирующее место в практике педиатров и врачей общей практики – семейной медицины. Большинство из них имеют вирусную этиологию с преобладанием в структуре тропных к слизистой оболочке носа риновирусов (более 40%), а также вирусов гриппа и парагриппа, коронавируса, респираторно-синцициальных, адено- и энтеровирусов [1] (рис. 1).

У части детей, особенно в возрасте первых 6 лет жизни, наблюдаются повторные (рекуррентные) респираторные заболевания, связанные с особенностями созревания их иммунной системы. Прежде всего это касается активности системы антиинфекционной резистентности на уровне слизистых оболочек носовой и ротовой полости.

Местный иммунитет ротовой и носовой полости осуществляет барьерную функцию слизистых оболочек и обеспечивается защитными свойствами рото- и носоглоткового секрета. К неспецифическим факторам защиты рото- и носоглотки как «входных ворот» для инфекции относят особенности строения их слизистой оболочки, состояние микробиома этих биотопов и буккального эпителия, а также значительное количество ферментов и биологически активных веществ ротоглоткового секрета (лизоцим, лактоферрин, пероксидаза, муцин, нуклеазы, интерферон и др.). Специфическую защиту осуществляют секреторные иммуноглобулины А (рис. 2).

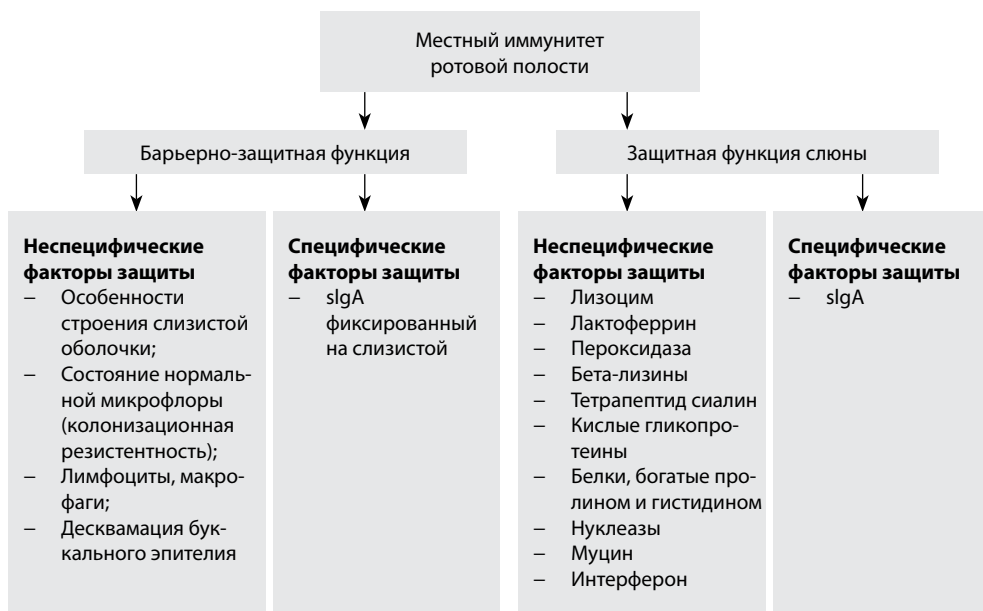
Одной из самых распространенных нозологических форм острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей является острый риносинусит. Согласно определению, представленному в международном консенсусном документе EPOS-2020, острый риносинусит – это заболевание длительностью до 12 недель, которое заканчивается полным выздоровлением и включает у детей следующие критерии [2, 3] – внезапное появление 2 или более из перечисленных симптомов:

- двусторонняя заложенность носа;
- затрудненное носовое дыхание;



**Рис. 1. Возбудители острых респираторных заболеваний у детей**

Fig. 1. Pathogens of acute respiratory diseases in children



**Рис. 2. Факторы местного иммунитета ротовой полости**

**Fig. 2. Factors of local immunity of the oral cavity**

- двусторонние выделения из носа;
- кашель днем и/или ночью.

Патогенетической основой острого риносинусита является воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, площадь которой составляет около 1 м<sup>2</sup>.

Выделяют следующие нозологические формы заболевания:

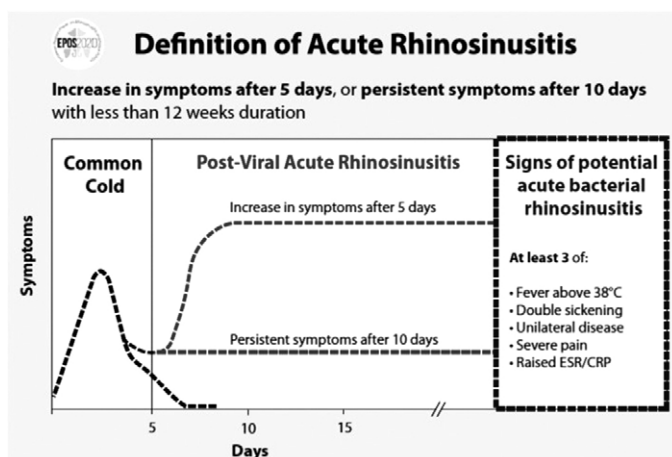
- острый вирусный риносинусит (ОВРС);
- острый поствирусный риносинусит (ОПВРС);
- острый бактериальный риносинусит (ОБРС).

ОВРС диагностируется при наличии вышеперечисленных клинических критериев, которые длятся до 10 дней с уменьшением интенсивности симптомов после 5-го дня от начала заболевания (что соответствует критериям common cold – т. н. обычная простуда / острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)).

Диагноз ОПВРС также устанавливается клинически при усилении тяжести симптомов после 5-го дня либо при их сохранении больше 10 дней.

ОБРС возникает в 1–2% случаев и характеризуется наличием 3 и более симптомов, таких как повышение температуры тела выше 38 °С, усиление тяжести симптомов («вторая волна») через 5 дней от начала заболевания, преимущественно односторонним процессом, появлением острой боли в местах проекции околоносовых пазух, повышением СОЭ и/или уровня С-реактивного белка (рис. 3).





**Рис. 3. Клинические проявления острого риносинусита [20]**

Fig. 3. Clinical manifestations of acute rhinosinusitis [20]

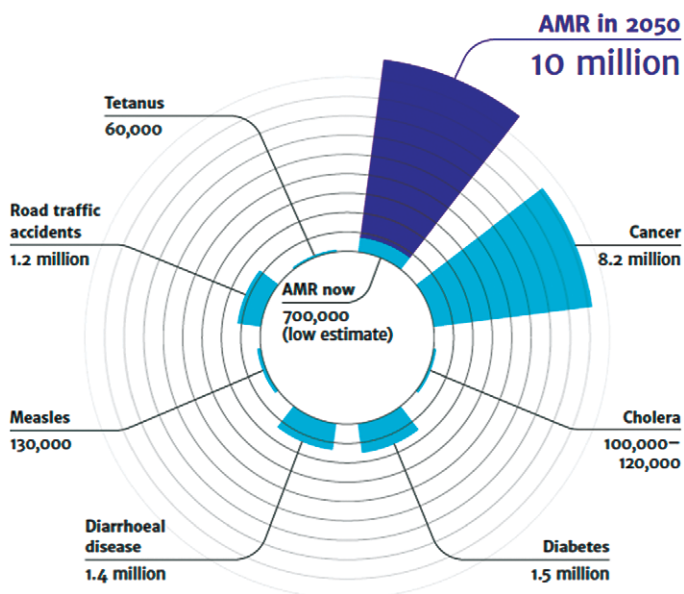
Лечение острого риносинусита зависит от выраженности и длительности симптомов. При ОВРС лечение начинается с использования анальгетиков/антипиретиков (парацетамол, ибупрофен), назального лаважа (промывания полости носа) солевыми изотоническими/гипертоническими растворами, деконгестантами (не более 5 дней у детей и не более 10 дней у взрослых). При диагностировании ОПВРС к лечению необходимо добавить топические кортикостероиды, а при отсутствии улучшения – провести дообследование (эндоскопия, культуральное обследование). Наличие признаков ОБРС является показанием к назначению антибактериальной терапии [2].

Важно отметить, что нерациональная антибактериальная терапия приводит к формированию антибиотикорезистентности, и эта проблема усугубляется в мире с каждым годом. Согласно прогностической модели (рис. 4) [21], уже в 2050 г. лидировать в структуре летальности будет именно смерть от инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами.

Поэтому в мире появилась необходимость поиска новых подходов в борьбе с бактериальными инфекциями, которые основаны в том числе и на изучении неспецифических факторов защиты [4].

Одним из весьма значимых и хорошо изученных неспецифических противоинфекционных защитных факторов является лизоцим (мурамидаза, фермент класса гидролаз, N-acetylmuramide glycanhydrolase), который был открыт в какой-то мере «случайно» нобелевским лауреатом Александром Флемингом еще в 1922 г. при проведении им серии исследований по изучению антимикробной активности разных субстанций [5].

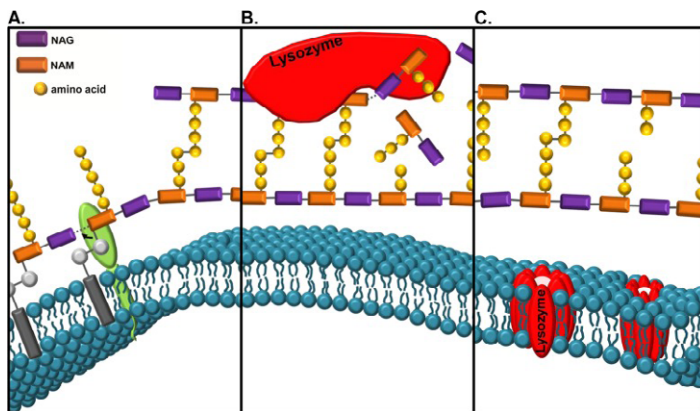
Лизоцим представляет собой термостабильный антибактериальный фермент, который обладает способностью разрушать клеточные мембраны бактерий. Антибактериальная активность лизоцима реализуется двумя взаимосвязанными механизмами. Первый – это гидролиз (1,4-β)-гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой (NAM)



**Рис. 4. Прогностическая модель смертности в мире (к 2050 г. лидирующая позиция – заболевания, вызванные антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов) [21]**

**Fig. 4. Prognostic model of mortality in the world (by 2050, the leading position is diseases caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms) [21]**

и N-ацетилглюкозамин (NAG) (которые составляют 50% клеточной мембраны грампозитивных и 10% грамотрицательных бактерий), что приводит к нестабильности их клеточных мембран и гибели микроорганизмов. Второй механизм – катионный, благодаря которому лизоцим встраивается в отрицательно заряженные бактериальные мембраны, образуя в них поры, что приводит к гибели бактерий [6] (рис. 5).



**Рис. 5. Механизмы антибактериального действия лизоцима**

**Fig. 5. Mechanisms of antibacterial action of lysozyme**

У млекопитающих лизоцим обнаружен в лейкоцитах (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки), коже, селезенке, печени, костном мозге, поджелудочной железе, слизистой оболочке пищеварительного тракта. Кроме того, он присутствует во всех биологических жидкостях человека, включая носоглоточный секрет (0,5 мг/мл), слюну (0,2 мг/мл), сыворотку крови (4–14 мг/мл), секрет слезных желез (7 мг/мл), молозиво и зрелое грудное молоко (до 0,4 мг/мл) и др. [7, 8].

Важно отметить, что концентрация лизоцима в грудном женском молозиве и зрелом молоке на порядок выше, чем в коровьем молоке, и продолжает увеличиваться даже через полгода после начала кормления ребенка. Это имеет важное биологическое значение, поскольку, как известно, ребенок имеет достаточный запас материнских факторов защиты только до 6 месяцев жизни [9, 10].

Лизоцим имеет также и противовирусную активность в отношении вирусов простого герпеса и ВИЧ-1. Так, лизоцим грудного молока, нейтрофилов и мочи дозозависимо угнетает репликацию ВИЧ-1 и других вирусов в культурах Т-лимфоцитов и моноцитов в диапазоне концентраций от 0,01 до 10 мкг/мл. Механизм противовирусного действия заключается в том, что, являясь положительно заряженным катионом, лизоцим адсорбируется на вирусном капсиде за счет электростатического взаимодействия, что приводит к ингибированию адсорбции вируса на клетках-мишенях хозяина [11, 12].

Также лизоцим может блокировать вирусные ДНК и РНК и тормозить репликацию вирусов путем стимуляции синтеза  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\lambda$ -интерферонов. Кроме того, лизоцим активирует и другие факторы неспецифического иммунитета, которые также препятствуют размножению вирусов.

Лизоцим обладает антимикотическим действием, которое, как и антибактериальное, реализуется двумя взаимосвязанными и дополняющими друг друга механизмами – ферментативным гидролизом N-гликозидных связей между полисахаридами и структурными элементами клеточной стенки и повреждением цитоплазматической мембраны грибов по катионному механизму.

Лизоцим признан универсальным стимулятором врожденного иммунитета, поскольку он приводит к активации NOD1 и NOD2, а также Toll-подобных рецепторов (TLR) и инфламмасом в ответ на образование пептидогликанов патогенных микроорганизмов. Местный иммуномодулирующий эффект лизоцима реализуется благодаря стимуляции синтеза секреторного IgA. Кроме того, данный фермент уменьшает проницаемость чужеродных антигенов благодаря стимуляции фагоцитоза, что приводит к повышению активности макрофагов и Т-лимфоцитов, осуществляя иммуномодулирующий эффект [13].

Противовоспалительная активность лизоцима обусловлена угнетением процессов перекисного окисления, антигистаминным и антиоксидантным эффектом, что приводит к реализации его мембраностабилизирующего действия. Также лизоцим снижает активацию калликреин-кининовой системы и активность ингибитора эластазы – альфа-1-протеиназы (белка острой фазы воспаления) [14–18].

Уменьшение содержания эндогенного лизоцима, которое наблюдается при аллергических и рекуррентных инфекционных заболеваниях верхних и нижних отделов респираторного тракта,

приводит к активации *K.pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и других патогенов. Кроме того, дефицит лизоцима снижает антиадгезивные и бифидогенные свойства пищеварительных секретов, что приводит к активации потенциально патогенной микрофлоры, повышению проницаемости кишечника и способствует бактериальной транслокации [19, 20].

Важным компонентом лечения ОРС является элиминация вирусов и/или бактерий и противоотечная терапия, которая осуществляется при помощи назального лаважа изотоническим либо гипертоническим солевым раствором (доказательный уровень Ib, степень рекомендаций A). К эффектам элиминационной терапии при лечении ОРС относятся:

- разжижение и удаление вязкого секрета с поверхности реснитчатого эпителия слизистой оболочки рото- и носоглотки;
- освобождение от инфекционных агентов, продуктов распада клеток и воспалительных субстанций;
- восстановление оптимальных условий функционирования мукоцилиарного транспорта;
- уменьшение отека слизистой оболочки носовой полости и остеомаатального комплекса;
- создание оптимальных условий для реализации действия назальных деконгестантов и топических кортикостероидов.

Учитывая важность состояния неспецифической резистентности слизистой оболочки носовой полости как основы предупреждения формирования ее инфекционных поражений, на кафедре детских и подростковых заболеваний Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика было проведено открытое, проспективное, сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения назального спрея Лисобакт Рино при лечении детей с острым вирусным риносинуситом. В состав 1 мл Лисобакт Рино (назальный спрей) входят: лизоцима гидрохлорид (0,5 мг), натрия хлорид (9 мг) и дополнительные компоненты (гидроксид натрия, вода очищенная, пропиленгликоль, метил- и пропилпарагидроксибензоат, динатрия эдетат). Дополнительные компоненты повышают тоничность состава назального спрея Лисобакт Рино, тем самым обеспечивая его эффект природного деконгестанта, поскольку вследствие разности концентраций создается осмотическое давление и уменьшается отек слизистой оболочкой полости носа и околоносовых пазух. Этот эффект является важным в предупреждении трансформации острого вирусного риносинусита в поствирусный и бактериальный.

Нами было обследовано 60 детей в возрасте от 1 до 6 лет (30 девочек и 30 мальчиков) с диагнозом острого вирусного риносинусита (ОВРС). Из анамнеза жизни: все дети были привиты соответственно возрасту и находились на исключительно грудном вскармливании до 6 месяцев жизни. Критериями включения были: возраст от 1 до 6 лет; наличие у ребенка проявлений острого вирусного риносинусита; обращение родителей в первые 48 часов от начала заболевания; отсутствие применения лекарственных препаратов как местного воздействия на слизистую оболочку носовой полости, так и системных антибиотиков. Исключались из исследования пациенты с известной непереносимостью лизоцима, с тяжелым течением заболевания, которое требует

госпитализации и/или антибактериальной терапии, с наличием анатомических аномалий остиомеатального комплекса, а также те, кто обратился к врачу позднее 48 часов от начала заболевания.

Обследованные пациенты были распределены на две репрезентативные группы: I (основная) – 30 детей, которые получали в качестве лечения назальный спрей Лисобакт Рино по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день и назальный спрей 0,025% раствора оксиметазолина гидрохлорида по 1 впрыскиванию 2 раза в день в каждый носовой ход; II (контрольная) – 30 детей, которые получали стандартную терапию и использовали для лечения спрей назальный изотонического раствора морской воды по 1 впрыскиванию 3 раза в день в каждый носовой ход и назальный спрей 0,025% раствора оксиметазолина гидрохлорида по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день.

Клиническая эффективность лечения пациентов обеих групп оценивалась по динамике основных симптомов на первом, втором (на 5-й день), третьем (на 7-й день) и четвертом (на 10-й день) визитах.

Оценивались следующие симптомы:

- двусторонняя заложенность (обструкция) носа;
- выделения из носа (переднее или заднее затекание);
- кашель (ночной и/или дневной).

На каждом визите оценивалась тяжесть заболевания, а также при необходимости проводилась коррекция лечения, решался вопрос о возможности продолжения назначенного лечения и необходимости дополнительных диагностических обследований.

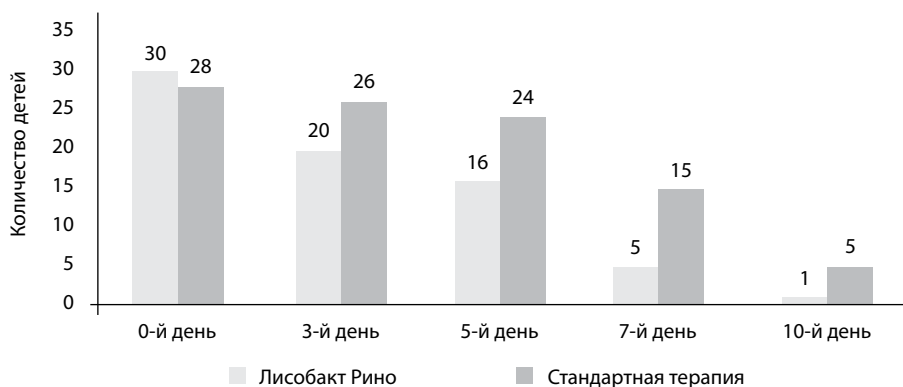
Среди начальных симптомов ОВРС преимущественно наблюдались заложенность носа (у 100,0% и 93,3% пациентов I и II групп соответственно), выделения из носовой полости в виде переднего или заднего затекания – у 100% и 96,7%, кашель – у 46,6% и 36,6% ( $p > 0,05$ ).

Через 5 дней терапии наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,05$ ) регрессия клинических симптомов по сравнению с началом лечения (заложенность носа уменьшилась на 46,7% и 13,3% у пациентов группового распределения соответственно, так же как и выделения из носа – на 46,7% и 13,3% детей соответственно. При этом наблюдалось статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение частоты дневного и ночного кашля, что было основанием для продолжения назначенной терапии (рис. 6–8).

На 7-й день указанная тенденция сохранялась: жалобы на заложенность носа отсутствовали у 83,3% детей, которые использовали в лечении Лисобакт Рино, по сравнению с 43,3% детей на стандартной терапии, а выделения из носа оставались у 13,3% пациентов основной группы и у 73,3% пациентов, получавших стандартную терапию ( $p < 0,001$ ) (рис. 6–8).

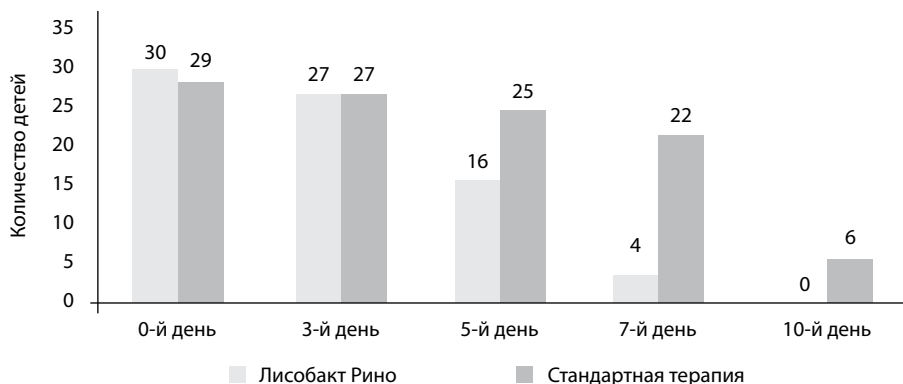
Удовлетворительное состояние, расцененное как выздоровление, на 7-й день наблюдалось у 60,0% детей в группе пациентов, получавших Лисобакт Рино, по сравнению с 20,0% детей II группы, а на 10-й день – у 93,3% детей основной группы и 86,6% пациентов II группы, получавших стандартную терапию.

Среди детей, получавших стандартную терапию, у 23,3% пациентов был диагностирован острый поствирусный риносинусит и у 1 (3,3%) ребенка бактериальный риносинусит, что потребовало назначения антибактериальной терапии. В группе детей, получавших Лисобакт Рино, антибактериальная терапия не была показана ни одному ребенку.



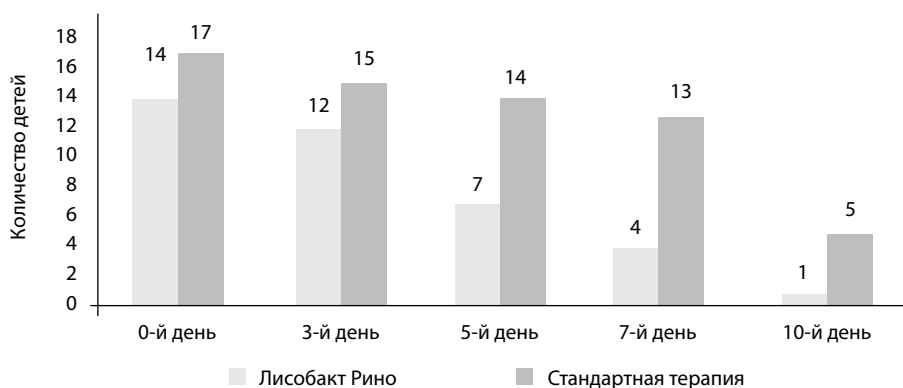
**Рис. 6. Динамика заложенности носа у детей с ОВРС по группам**

**Fig. 6. Dynamics of nasal congestion in children with acute viral rhinosinusitis by groups**



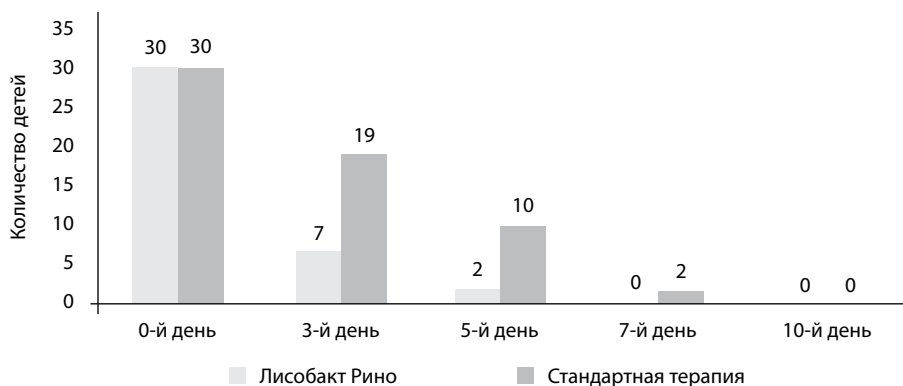
**Рис. 7. Динамика ринореи у пациентов с ОВРС по группам**

**Fig. 7. Dynamics of rhinorrhea in patients with acute viral rhinosinusitis by groups**



**Рис. 8. Динамика кашля у детей с ОВРС по группам**

**Fig. 8. Dynamics of cough in children with acute viral rhinosinusitis by groups**



**Рис. 9. Динамика применения назальных деконгестантов по группам пациентов, получавших Лисобакт Рино и стандартную терапию**

**Fig. 9. Dynamics of the use of nasal decongestants in groups of patients receiving Lysobact Rhino and standard therapy**

Важным практически значимым результатом проведенного исследования было сокращение (на  $2,39 \pm 0,17$  дня) длительности применения назальных (топических) деконгестантов (0,025% раствора оксиметазолина гидрохлорида) у пациентов основной группы, получавших в комплексном лечении ОВРС назальный спрей Лисобакт Рино, по сравнению с пациентами из группы сравнения (рис. 9).

Мы провели катamnестическое наблюдение пациентов обеих групп через 6 месяцев после выздоровления от ОВРС.

Так, в течение 6 месяцев катamnестического наблюдения у 16 (53,3%) пациентов группы сравнения отмечались повторные эпизоды ОРВИ, в то время как в группе пациентов, ранее получавших назальный спрей Лисобакт Рино, повторные эпизоды острых респираторных заболеваний были только у 26,6% детей ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, ОРВИ, которые осложнились присоединением бактериальной флоры и требовали назначения антибактериальной терапии, в группе детей, получавших Лисобакт Рино, наблюдались только у 1 (3,3%) ребенка, но в 3 раза чаще (у 9,0%) во II группе.

Полученные данные катamnестического наблюдения свидетельствуют о более длительном позитивном влиянии терапии с использованием фактора неспецифической защиты лизоцима на состояние антиинфекционной резистентности детей в возрасте от 1 до 6 лет.

Лисобакт Рино – дозированный спрей для носа (1 нажатие соответствует 1 дозе), обеспечивает мягкое распыление раствора, не вызывает рефлекторного прерывания дыхания и привыкания, разрешен для применения детям с 1 года жизни, а также беременным женщинам и кормящим матерям. Применяется в дозе:

- детям с 1 до 5 лет – 1 распыление в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки;
- детям от 5 лет и взрослым – 1–2 распыления в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки.

Показания к применению:

- при заложенности носа, которая сопровождается затрудненным дыханием из-за простуды, вирусных инфекциях, аллергии;
- при заболеваниях носовой полости и придаточных пазух носа, сопровождающихся сухостью слизистой оболочки носа, образованием слизи (инфекционный риносинусит, аллергический ринит);
- в случаях когда противопоказано применение обычных противоотечных средств для носа (например, при высоком артериальном давлении, заболеваниях сердца, нарушениях со стороны щитовидной железы, сахарном диабете);
- для повышения эффективности обычных противоотечных средств для носа и для уменьшения периода их использования;
- для ежедневной гигиены полости носа (например, при нахождении ребенка в неблагоприятной окружающей среде);
- для увлажнения слизистой оболочки носа (например, в помещениях, в которых работает кондиционер или при наличии отопления, что пересушивает воздух).

Таким образом, применение гипертонического раствора, обогащенного лизоцимом (назальный спрей Лисобакт Рино), в комплексном лечении ОВРС у детей приводит к уменьшению назальной обструкции за счет эффекта физиологического деконгестанта, что повышает эффективность лечения и сокращает продолжительность использования топических деконгестантов на  $2,39 \pm 0,17$  дня. Использование назального спрея Лисобакт Рино достоверно быстрее устраняет клинические проявления ОВРС (назальную обструкцию, ринорею, кашель), а также предупреждает его трансформацию в острый поствирусный и бактериальный риносинусит, что уменьшает медикаментозную нагрузку на ребенка, снижает необходимость использования антибиотиков, а соответственно, и риск формирования антибиотикорезистентности, а также улучшает качество жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Исследование проведено при поддержке компании «Босналек» (Босния и Герцеговина).

**Conflict of interest.** The study was conducted with the support of the company "Bosnalijek" (Bosnia and Herzegovina).

**Вклад авторов:** концепция, дизайн и написание текста – Бекетова Г.В., Солдатова О.В.; редактирование – Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева И.П., Вовк В.Н., Савинова Е.Б.

**Authors' contribution:** concept, design and writing of the text – Beketova G., Soldatova O.; editing – Beketova G., Soldatova O., Horyacheva I., Vovk V., Savinova E.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kumar P., Medigeshi G.R., Mishra V.S., Islam M., Randev S., Mukherjee A., Chaudhry R., Kapil A., Ram Jat K., Lodha R., Kabra S.K. Etiology of Acute Respiratory Infections in Infants: A Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2017; 36(1):25–30.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Suppl. 29: 1–464.



3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2020/03/epos2020.pdf>
4. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. chaired by jim o'neill, may 2016.
5. Fleming A. (1922) On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proc R Soc London*. 93:306–17.
6. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. doi:10.1371/journal.ppat.1006512
7. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom. *J Biosci*. 2010 Mar;35(1):127–60. doi:10.1007/s12038-010-0015-5. PMID: 20413917.
8. Zhang R., Wu L., Eckert T., Burg-Roderfeld M., Rojas-Macias M.A., Lütke T. (2017) Lysozyme's lectin-like characteristics facilitates its immune defense function. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 50: e9. doi:10.1017/S0033583517000075. PMID 29233221.
9. Molteni M. Spilled Milk. Case Studies: News Features. Undark: Truth, Beauty, Science. Retrieved 2017-01-12.
10. Chandra R.K. (2008) Immunological aspects of human milk. *Nutrition Reviews*. 36 (9): 265–72.
11. Pan Y., Lee A., Wan J., Coventry M.J., Michalski W.P., Shiell B., et al. (2006). Antiviral properties of milk proteins and peptides. *Int. Dairy J.* 16, 1252–1261.
12. Hancock R.E., Diamond G (2000) The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends Microbiol.* 8(9):402–10.
13. Wang H., Zhang X., Zuo Z., Zhang Q., Pan Y., Zeng B., et al. (2017) Rip2 Is Required for Nod2-Mediated Lysozyme Sorting in Paneth Cells. *J Immunol*. 198(9):3729–36. doi: 10.4049/jimmunol.1601583 .
14. Gordon L.I., Douglas S.D., Kay N.E., Yamada O., Osserman E.F., Jacob H.S. (2009) Modulation of neutrophil function by lysozyme. Potential negative feedback system of inflammation. *J Clin Invest*. 64(1):226–32. doi: 10.1172/JCI109443
15. Lee M., Kovacs-Nolan J., Yang C., Archbold T., Fan M.Z., Mine Y. (2009) Hen egg lysozyme attenuates inflammation and modulates local gene expression in a porcine model of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. *J Agric Food Chem*. 57(6):2233–40. doi: 10.1021/jf803133b .
16. Liu H., Zheng F., Cao Q., Ren B., Zhu L., Striker G., et al. (2006) Amelioration of oxidant stress by the defensin lysozyme. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 290(5):E824–32. doi: 10.1152/ajpendo.00349.2005
17. Derde M., Lechevalier V., Guerin-Dubiard C., Cochet M.F., Jan S., Baron F., et al. (2013) Hen egg white lysozyme permeabilizes *Escherichia coli* outer and inner membranes. *J Agric Food Chem*. 61(41):9922–9. doi: 10.1021/jf4029199 .
18. Zhang X., Jiang A., Yu H., Xiong Y., Zhou G., Qin M., et al. (2016) Human Lysozyme Synergistically Enhances Bactericidal Dynamics and Lowers the Resistant Mutant Prevention Concentration for Metronidazole to *Helicobacter pylori* by Increasing Cell Permeability. *Molecules*. 21(11). doi: 10.3390/molecules21111435 .
19. Davis K.M., Nakamura S., Weiser J.N. (2011) Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest*. 121(9):3666–76.
20. Caruso R., Warner N., Inohara N., Nunez G. (2014) NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*. 41(6):898–908.
21. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. chaired by Jim O'neill, may 2016.

Подана/Submitted: 25.11.2021

Принята/Accepted: 29.11.2021

Контакты/Contacts: docbeketova59@gmail.com

2-05-LYSOBACT-1221

Назаренко О.Н.<sup>1</sup>, Кастюкевич Л.И.<sup>1</sup>, Горная Н.Н.<sup>2</sup>, Василец Ю.Н.<sup>2</sup>, Сокол Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Nazarenko O.<sup>1</sup>, Kastsyukevich L.<sup>1</sup>, Gornaya N.<sup>2</sup>, Vasilets Y.<sup>2</sup>, Sokol Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> 4<sup>th</sup> City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

## Диагностика и лечение язвенного колита у детей

### Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis in Children

---

#### Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в настоящее время являются частой причиной гемоколитов у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. В последние 10–15 лет имеет место существенное нарастание частоты встречаемости данной патологии. С учетом тяжести течения ВЗК и высокой вероятности неблагоприятного прогноза, знание основ диагностики и лечения данной патологии, а также периодическое изучение ее региональных особенностей является актуальным.

В соответствии с «Porto критериями» диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей и подростков последнего (2014 г.) пересмотра, разработанными педиатрической рабочей группой по воспалительным заболеваниям кишечника Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), выделены 5 классов педиатрических воспалительных заболеваний кишечника, или «PIBD-Classes»: типичный язвенный колит (ЯК), атипичный ЯК, неклассифицированный колит, Крон-колит и болезнь Крона. Подробно в данной публикации будет описан типичный язвенный колит.

**Ключевые слова:** язвенный колит, дети, воспалительные заболевания кишечника, лечение, диагностика.

---

#### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is now a common cause of hemocolitis in children aged 1 to 17 years. In the last 10–15 years, there has been a significant increase of the incidence of this pathology. Taking into account the severity of the course of IBD and high probability of unfavorable prognosis, knowledge of the basics of diagnosis and treatment of this pathology, as well as the periodic study of their regional characteristics is relevant.

In accordance with the "Porto Criteria" for the diagnosis of inflammatory bowel diseases in children and adolescents of the last (2014) revision, developed by the pediatric working group on inflammatory bowel diseases of the European Association of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN), 5 classes of pediatric inflammatory bowel disease, or "PIBD-Classes" were distinguished: typical ulcerative colitis (UC), atypical UC, unclassified colitis, Crohn colitis and Crohn's disease. Typical ulcerative colitis will be described in detail in this publication.

**Keywords:** ulcerative colitis, children, inflammatory bowel disease, treatment, diagnosis.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее воспаление толстой кишки с проксимальным распространением процесса от прямой кишки различной степени выраженности. Единого критерия для точного диагноза ЯК нет. Как правило, язвенный колит устанавливают у пациентов, имеющих кровавую диарею, тенезмы, абдоминальную боль, при утяжелении процесса – потерю веса, слабость и тошноту. Диагноз требует эндоскопического и морфологического подтверждения [1, 2, 5].

Приблизительно у 20–25% пациентов с ВЗК первые проявления заболевания начинаются в детском или подростковом возрасте, причем за последние 10 лет частота ВЗК с началом в детском возрасте возросла в 3 раза [1, 5]. Случаи ЯК с началом в детском возрасте наблюдаются у 15–20% пациентов всех возрастов и составляют от 1 до 4 впервые выявленных случаев на 100 000 населения в год в большинстве регионов Северной Америки и Европы [1, 2, 5, 6]. Начало болезни в детстве ведет к более тяжелому течению, и 25–30% детей требуют интенсивного лечения, что в 2 раза чаще, чем это требуется у взрослых [7]. Следует также учитывать, что дети имеют обусловленные возрастом особенности, такие как рост, половое развитие, питание, особенности минерализации костей, а также подростковые проблемы, как психосоциальные, так и проблемы развития [1, 2, 5].

Этиология ЯК остается неизвестной, однако в последние годы формируется общее представление о ВЗК как о болезнях, в основе которых лежит нарушение взаимодействия иммунной системы кишечника с внешними антигенами, прежде всего микробами кишечника, что делает объектом наиболее пристального изучения инфекционные агенты и кишечную микробиоту [5, 6]. Кроме того, в возникновении ВЗК можно считать доказанной роль генетических факторов. Считается, что генетическая предрасположенность к ВЗК реализуется на уровне иммунной системы слизистой оболочки кишечника. Нарушения иммунной регуляции приводят к активации Т-лимфоцитов, которые инициируют повреждение тканей и хронический воспалительный процесс. Механизм повреждения тканей реализуется лимфокинами и цитокинами, продуцируемыми Т-лимфоцитами, а также имеет место выработка антител к антигенам эпителиальных клеток кишечника. Важным звеном патогенеза является снижение продукции лейкоцитарного интерферона, что способствует недостаточной активации макрофагов для переработки антигена; недостаточно активно продуцируются противовоспалительные цитокины, в частности, интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ). Показано, что в слизистой оболочке кишечника снижен синтез естественных ингибиторов TNF- $\alpha$ . Успешное применение в последние годы антител к TNF- $\alpha$  стало прорывом в терапии ВЗК и подтвердило важность участия этого цитокина в развитии хронического воспаления; блокада IL-6 также приводит к облегчению течения колита [5, 8–11].

Патологический процесс при ЯК начинается в дистальных отделах толстой кишки и распространяется в проксимальном направлении. Воспаление может ограничиваться прямой кишкой (проктит), прямой и сигмовидной кишкой (проктосигмоидит), захватывать нисходящую (левосторонний колит), поперечно-ободочную (субтотальный колит) и всю

толстую кишку (тотальный колит) [2, 5, 12]. По данным Е.А. Корниенко (2014), у детей распределение вариантов колита существенно отличается от такового у взрослых: тотальный колит составляет 64%, левосторонний колит – 24%, проктосигмоидит – 8% [5]. Схожее распределение вариантов колита наблюдается и у детей Республики Беларусь [13]. Поскольку протяженность процесса ассоциируется с тяжестью заболевания, у детей частота тяжелых вариантов колита значительно выше, чем у взрослых, и составляет около 25–30%. Заболевание может начинаться сразу как тотальный колит, но чаще вначале поражаются дистальные отделы с последующим прогрессированием в дистальном направлении [3–5].

Макроскопическая картина ЯК характеризуется выраженным полнокровием сосудов, проявляющимся гущением и исчезновением сосудистого рисунка, диффузной гиперемией, отеком, сглаженностью складок. На начальной стадии дефектов слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) может не быть, но по мере прогрессирования появляются поверхностные эрозии, сначала мелкие геморрагические, затем более крупные, имеющие тенденцию к слиянию. Рельеф слизистой может быть зернистым, иногда на фоне яркой отечной СОТК видны мелкие белые точки микроабсцессов. При длительном течении в кишке могут образовываться псевдополипы как следствие регенераторной гиперплазии. В дальнейшем кишка может терять гаустрацию и укорачиваться напоподобие резиновой трубки. Для ЯК типично преимущественное поражение слизистой оболочки толстой кишки, глубокие слои кишечной стенки обычно не вовлекаются в патологический процесс. Однако при fulminантном колите с высокой активностью воспаления язвы могут довольно глубоко проникать в мышечный слой стенки кишки с поражением нервных структур. Столь глубокое поражение может приводить к таким осложнениям ЯК, как перфорация и токсический мегаколон [5, 8, 10, 14].

Микроскопически при ЯК в активную фазу наблюдается плотная смешанная субэпителиальная инфильтрация собственной пластинки с большим количеством нейтрофилов. Характерно преимущественное поражение эпителия крипт, их расширение, формирование крипт-абсцессов. Количество бокаловидных клеток снижено. У детей могут обнаруживаться гиперплазированные лимфоидные фолликулы в базальных отделах СОТК. Характерны явления васкулита [5, 12, 14].

Международная классификация ВЗК, как ЯК, так и болезни Крона (БК), была принята в 2005 году в Монреале, последний ее пересмотр произведен в 2010 году в Париже. Для ЯК она предусматривает установление диагноза «фенотипический педиатрический язвенный колит» и его подразделение прежде всего по протяженности: E1 – дистальный (проктосигмоидит), E2 – левосторонний (до селезеночного угла), E3 – распространенный, или субтотальный (до печеночного угла), E4 – распространенный, или тотальный (вся толстая кишка). Возможно ретроградное поражение дистального участка подвздошной кишки, которое обычно уступает по активности поражению толстой кишки [3, 4]. «Porto критерии» последнего пересмотра (2014 г.) не внесли существенных изменений в классификации ЯК и БК. Дополнительно могут быть отмечены ВЗК с очень ранним началом (до 6 лет) или младенческий вариант ВЗК (до 2 лет) [3].

При ЯК возможны такие осложнения, как кишечное кровотечение, перфорация кишки с исходом в перитонит, токсическая дилатация толстой кишки, стриктура толстой кишки, параректальные свищи, аноректальные осложнения (слабость сфинктеров, энкопрез, анальные трещины, кондиломы, парапроктит) [5, 8, 10, 11, 14]. На фоне гастроинтестинальных симптомов могут присутствовать экстраинтестинальные проявления, которые включают поражение суставов (артрит коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов), поражение печени (первичный склерозирующий холангит, повышение уровня АЛАТ), поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия). При ЯК может наблюдаться задержка роста и анемия [5, 14, 15].

Для объективной оценки состояния пациента и активности заболевания, а также ответа на лечение Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO) и ESPGHAN рекомендуют использовать Педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI) (табл. 1) [1, 2, 15, 16]. Оценка PUCAI проводится при каждом посещении врача, снижение его свидетельствует об эффективности лечения, а повышение более чем на 10 пунктов является показанием для пересмотра терапии.

**Таблица 1**  
**Педиатрический индекс активности ЯК (Turner D. et al., 2007)**

Table 1  
Pediatric UC activity index (Turner D. et al., 2007)

Показатель	Варианты	Баллы
Абдоминальная боль	Нет	0
	Незначительная	5
	Значительная	10
Ректальное кровотечение	Нет	0
	Малое количество, менее чем в 50% дефекаций	10
	Малое количество, но в большинстве дефекаций	20
	Большое количество, более 50% стула	30
Консистенция стула	Оформленный	0
	Частично оформленный (кашицеобразный)	5
	Жидкий	10
Количество дефекаций в сутки	1–2	0
	3–5	5
	6–8	10
	>8	15
Дефекация в ночное время	Нет	0
	Да	10
Уровень активности	Нет ограничения	0
	Незначительное ограничение	5
	Резкое ограничение	10
Сумма баллов	От 0 до 85. Пациенты, имеющие количество баллов от 10 до 34, имеют легкую болезнь, от 35 до 64 – среднюю, выше 65 баллов – тяжелую	

## ■ ДИАГНОСТИКА

Диагноз детского ЯК должен базироваться на сочетании анамнеза, осмотра и илеоколоноскопии с множественной биопсией и гистологическим исследованием биоптатов. Во всех случаях рекомендуется верхняя эндоскопия для исключения болезни Крона [5, 8, 10, 14]. Начальные лабораторные исследования должны включать: общий анализ крови, мочи, копрограмму, определение общего белка, белковых фракций, альбумина, печеночных ферментов, уровня сывороточного железа, ферритина и С-реактивного белка. Необходимы посевы кала для исключения инфекционной диареи, а также тестирование на токсины *Clostridium difficile*, рекомендуемые как минимум в 3 исследуемых образцах стула. В плане дифференциальной диагностики может потребоваться исключение инфекций, вызванных такими возбудителями, как сальмонелла, шигелла, энтерогеоморфическая кишечная палочка, иерсиния, амеба, цитомегаловирус. У детей младше 2 лет необходимо дополнительное иммунологическое исследование и тесты на аллергию для исключения колита, обусловленного первичным иммунодефицитом или аллергическими состояниями [1, 2, 5, 8, 9]. Опорные лабораторные признаки включают анемию, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, палочкоядерный сдвиг формулы и гипоальбуминемию [1, 5].

Основой диагноза является выполнение полной илеоколоноскопии и ФГДС с множественной биопсией. У пациентов с острым тяжелым колитом может применяться диагностическая сигмоскопия как изначальный тест для исследования, но последующая более высокая колоноскопия должна быть обязательно проведена. Поражение толстой кишки у детей младшего возраста (особенно младше 1 года) может отражать аллергический колит или иммунодефицит, в равной степени. Перед

**Таблица 2**

**Основные дифференциальные диагнозы педиатрического ЯК (Turner D. et al., 2012)**

Table 2  
Main differential diagnoses of pediatric UC (Turner D. et al., 2012)

Дифференциальный диагноз	Клинические данные	Исследования
Инфекционные колиты (часто)	Острое начало, часто с лихорадкой, иногда – с рвотой. Редко длится более 3 недель	Микробиологическое исследование кала, включая <i>C. Difficile</i> и паразитов, туберкулез и иерсиниоз, если показано
Аллергический колит (часто в раннем возрасте)	Кожные проявления, аллергия к белку коровьего молока в анамнезе, семейный анамнез отягощен по атопии	Общий и специфические IgE, кожные пробы, биопсия толстой кишки (эозинофильная инфильтрация, лимфонодулярная гиперплазия), эффект от элиминации предполагаемого аллергена
Васкулиты (редко)	Ассоциированы с внекишечным воспалением (кожа, суставы, глаза)	HLA-B5, кожная биопсия, серологические маркеры
Иммунодефицит (редко)	Начало колита в первые месяцы жизни, часто с перианальным поражением, кожным фолликулитом или экземой, другие грибковые или бактериальные инфекции	Консультация иммунолога в каждом случае раннего начала колита (IL-10-генотипирование и (или) функциональные тесты, NBT-тест или генетическое тестирование – для исключения хронической гранулематозной болезни или общего вариабельного иммунодефицита)

подтверждением диагноза при раннем начале ВЗК должны быть также исключены классические и парциальные иммунодефициты (табл. 2) [1, 2].

Эндоскопическое исследование рекомендуется проводить при установлении диагноза и существенном изменении терапии, а также когда клинические признаки непонятны. Колоноскопия у детей не рекомендуется в качестве рутинного обследования в момент нетяжелого обострения и в течение ремиссии с позиций своевременного выявления онкологии при давности заболевания до 8 лет. Типичные эндоскопические и морфологические признаки активной фазы ЯК описаны выше [1, 2, 5]. Фекальные воспалительные маркеры, такие как кальпротектин или лактоферрин, эффективны для дифференциальной диагностики колита и невоспалительной диареи, однако в подавляющем большинстве случаев у пациентов с ЯК присутствует кровавая диарея, которая является индикатором воспаления толстой кишки. Следовательно, фекальные маркеры в начале заболевания не всегда необходимы, их определение может быть полезно как дополнительный тест для контроля за эффективностью лечения, который позволяет своевременно его пересматривать и может быть показанием для внепланового эндоскопического обследования (при существенном повышении этого показателя) [2, 5]. Серологические маркеры (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к сахаромикетам *cerevisiae*) могут быть полезными для дифференциальной диагностики ЯК от БК; диагноз ЯК должен быть пересмотрен в случаях с позитивными *anti-saccharomyces cerevisiae* антителами [2, 5].

Детям с язвенным колитом показано проведение УЗИ органов брюшной полости для контроля за состоянием печени, желчного пузыря, поджелудочной железы как при установлении диагноза, так и на фоне проводимой терапии. Особое место занимает УЗИ толстого кишечника, которое зачастую дает ориентиры при решении вопроса о необходимости колоноскопии, может дать информацию о протяженности процесса, если из-за тяжести состояния выполнена ректоскопия, помогает отслеживать динамику процесса на фоне терапии индукции и поддержания ремиссии [5, 8].

## ■ ЛЕЧЕНИЕ

Стартовая терапия ЯК определяется степенью вовлечения кишечника в патологический процесс и его активностью в данный момент на основании определения педиатрического индекса PUCAI (легкая, средняя или тяжелая, табл. 1). PUCAI не основывается на эндоскопии или лабораторных маркерах и может легко выполняться ежедневно. Клинически достоверный ответ на лечение устанавливают при снижении PUCAI на 20 баллов [1, 2, 7].

В соответствии с объединенным ECCO и ESPGHAN, основанным на доказательствах Консенсусом по ведению педиатрического язвенного колита (2012 г., 2018 г.) медикаментозное лечение при ЯК должно быть разделено на терапию индукции ремиссии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5АСК), кортикостероидами, противоопухолевым фактором некроза опухолей (анти-ФНО), ингибиторами кальциневрина и дополнительно – пробиотиками и терапию поддержания ремиссии (5АСК, тиопурины, терапия анти-ФНО, ведолизумаб и отдельные пробиотики). Стратегия терапии представлена на рис. 1 [2].

В процессе терапии индукции ремиссии и в дальнейшем при терапии поддержания ремиссии необходимо периодически определять общий анализ крови, альбумин, ферменты печени и воспалительные маркеры. Уровни кальпротектина >100–150 мг/г указывают на воспаленные слизистой [2].

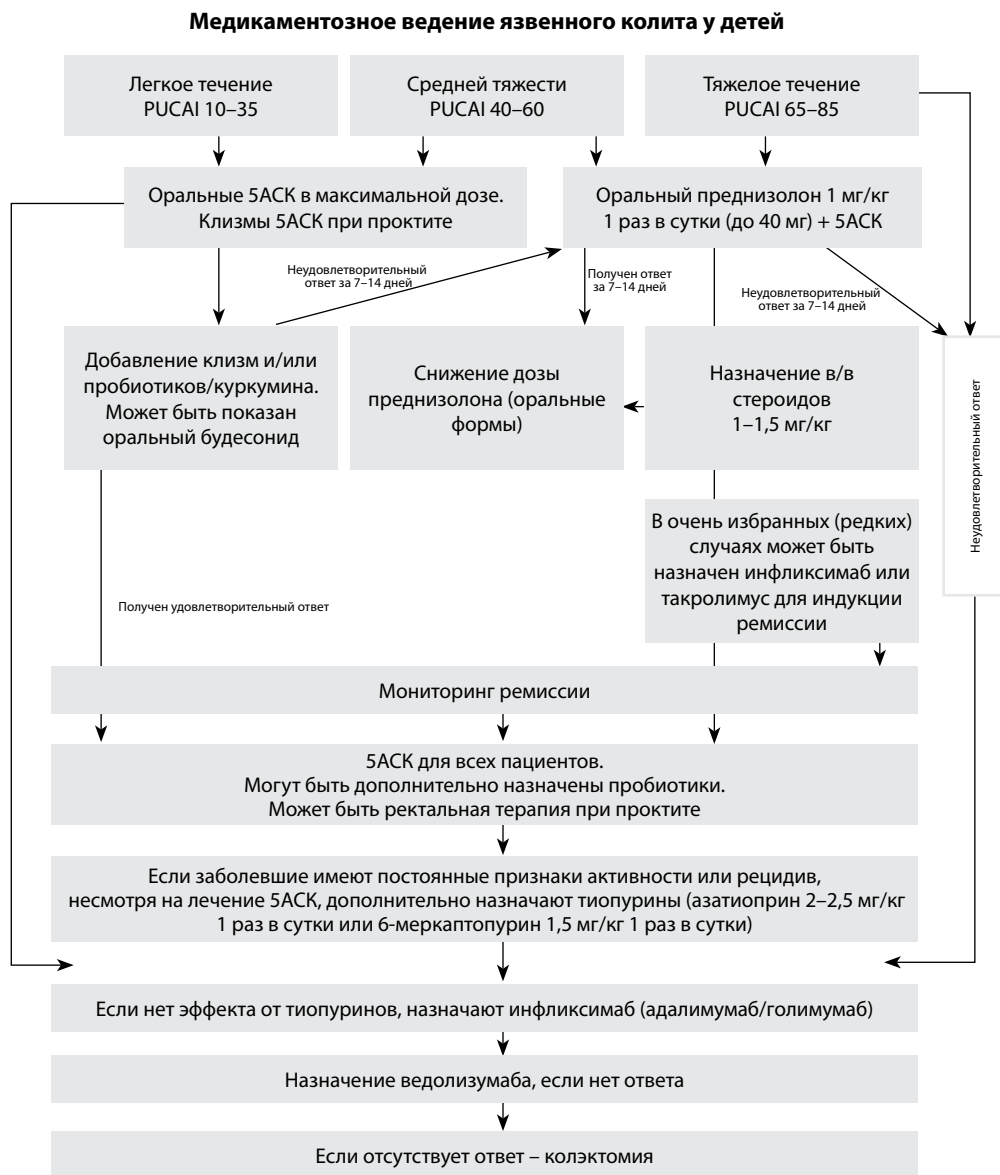


Рис. 1. Сводная блок-схема ведения детского язвенного колита (ЯК)

Fig. 1. Summary flowchart of management of ulcerative colitis (UC)



**Оральные препараты 5АСК и ректальная терапия [1, 2, 5].**

Оральные 5АСК-режимы рекомендуются как терапия первой линии для индукции ремиссии при легкой и среднетяжелой активности педиатрического ЯК и для поддержания ремиссии. Монотерапия топическими 5АСК может быть эффективна у некоторых детей с легким или среднетяжелым проктитом. Месалазин и сульфасалазин одинаково являются препаратами 5АСК. Оральные дозы месалазина для индукции ремиссии должны составлять 60–80 мг/кг 1–2 раза в день (до 4,8 г в день). Однократное ежедневное дозирование может быть столь же эффективным, как и двукратное. Ректальные 5АСК дозируют 25 мг/кг, до 1 г один раз в день. Сульфасалазин назначают чаще в случае сопутствующего артрита, дозируют его 40–70 мг/кг в день, делить на 2 приема с максимальной дозой 4 г в день. Доза поддержания ремиссии должна быть аналогична дозе, применяемой для индукции ремиссии, а снижение ее может быть рекомендовано в период устойчивой ремиссии (не ниже чем 40 мг/кг, или 2,4 г в день). При отсутствии улучшения (т. е. снижения PUCAI <20 баллов) через 7–10 дней или увеличении индекса  $\geq 20$  баллов в любое время имеется необходимость эскалации лечения.

**Оральные стероиды [1, 2, 5].** Являются эффективным средством для достижения ремиссии при детском ЯК, но их применение не рекомендуется для поддержания ремиссии. Оральные стероиды (преднизон или преднизолон) следует использовать в качестве терапии второй линии при ЯК легкой и средней степени тяжести, не реагирующем на 5АСК (оральный  $\pm$  ректальный), и их можно рассматривать как первую линию при более высокой активности при среднетяжелом течении болезни. Тяжелый ЯК обычно следует лечить внутривенными стероидами. Режимы дозирования стероидов представлены в табл. 3. Начало приема преднизолона рекомендуется в дозе 1 мг/кг (до 40 мг) один раз в день (при назначении при остром тяжелом колите доза может быть повышена до 60 мг в день). Однократная доза утром рекомендуется для снижения потенциального риска пагубной супрессии роста. Если отсутствует значимая клиническая положительная динамика у пациентов со средним и тяжелым колитом (когда PUCAI снижается меньше чем на 20 пунктов) после 7–14 дней или если даже имеется повышение PUCAI-индекса до 20 пунктов в любой момент лечения, имеется необходимость пересмотра лечения. Стероидную зависимость устанавливают, если имеется ремиссия с кортикостероидами, но наступает рецидив симптомов при снижении дозы или через 3 месяца после их полной отмены, или если стероиды невозможно отменить в течение 14–16 недель. Стероидная зависимость должна быть показанием для пересмотра терапии поддержания ремиссии или для добавления топической терапии.

**Антибиотики и пробиотики [1, 2, 5].** В настоящее время доказательства для рекомендации рутинного применения антибиотиков или пробиотиков для амбулаторных педиатрических пациентов с ЯК для индукции или поддержания ремиссии недостаточно. Пробиотики, однако, могут быть показаны детям с легким ЯК при толерантности к 5АСК или как адъювантная терапия в период снижения активности при легком течении дополнительно к стандартной терапии.

**Иммуномодуляторы [1, 2, 5].** Тиопурины (азатиоприн или 6-меркаптопурин) рекомендуются для поддержания ремиссии у детей с

**Таблица 3**  
**План снижения дозы преднизолона (в мг в день)**

**Table 3**  
**Prednisolone dose reduction plan (in mg per day)**

1-я неделя	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я	10-я	11-я
60 мг	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
50 мг	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
45 мг	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
40 мг	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35 мг	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30 мг	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25 мг	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20 мг	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15 мг	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

5АСК-непереносимостью, или при частых рецидивах болезни (2–3 рецидива ежегодно), или при стероидной зависимости, несмотря на применение максимальных доз 5АСК; тиопурины не следует применять для индукции ремиссии. Тиопурины рекомендуются также для терапии поддержания ремиссии после ее индукции стероидами по поводу острого тяжелого колита, поскольку вероятность агрессивного течения болезни выше; однако 5АСК-монотерапия для поддержания ремиссии может быть также назначена детям с острым тяжелым колитом, если был быстрый ответ на стероиды.

Терапевтический эффект тиопуринов может развиваться в срок от 10 до 14 недель от начала приема. Доза для азатиоприна может быть (с уточнением) около 2,5 мг/кг и для меркаптопурина – 1–1,5 мг/кг, с приемом 1 раз в день. Мониторинг пациента на фоне приема тиопуринов представлен в табл. 4 и табл. 5 [5].

Перед назначением тиопуринов необходимо уточнить состояние вакцинации (вакцинация живыми вакцинами должна быть более чем за 6 недель перед стартом лечения) и проконсультировать ребенка у фтизиатра. Переключение с азатиоприна на меркаптопурин и наоборот может быть успешно при острой лихорадке и гастроинтестинальных побочных эффектах.

**Таблица 4**  
**Лабораторный мониторинг на фоне приема тиопуринов (Корниенко Е.А., 2014) [5]**

**Table 4**  
**Laboratory monitoring while taking thiopurines (Kornienko E.A., 2014) [5]**

Перед началом терапии	СРБ, ОАК, биохимический анализ крови: печеночные пробы, креатинин, амилаза; ОАМ, кальпротектин, исследование на ЦМВ, <i>Cl. difficile</i> , HCV, ВИЧ, туберкулез
В первые 8 недель еженедельно	ОАК, АЛТ, ЩФ, амилаза, креатинин
С 9-й недели лечения, 1 раз в 2–3 мес.	ОАК, АЛТ, ЩФ, амилаза, креатинин
При лихорадке, сыпи, желтухе, кашле, атипичных болях в животе, изъязвлениях в полости рта, болях в суставах, кишечном кровотечении, увеличении ЛУ	СРБ, ОАК, биохимический анализ крови: печеночные пробы, креатинин, амилаза; ОАМ, кальпротектин, исследование на ЦМВ, <i>Cl. Difficile</i> , HCV, ВИЧ, туберкулез повторно

Таблица 5

Тактика при обнаружении осложнений терапии тиопуринами (Корниенко Е.А., 2014) [5]

Table 5  
Tactics for detecting complications of thiopurine therapy (Kornienko E.A., 2014) [5]

Лейкоциты менее 3000/мм <sup>3</sup>	Снижение дозы, наблюдение далее
Лейкоциты 1500–3000/мм <sup>3</sup> Тромбоциты менее 100 000/мл Гемоглобин менее 100 г/л Лимфоциты менее 500/мм <sup>3</sup>	Отмена на 2 недели, лабораторный мониторинг, определение сывороточного железа при анемии. Реиндукция азатиоприна в половинной дозе при восстановлении показателей с дальнейшим наблюдением
Лейкоциты менее 1500/мм <sup>3</sup>	Отмена азатиоприна, лабораторный мониторинг, обследование в случае дополнительных симптомов
Лейкоциты менее 1000/мм <sup>3</sup>	Отмена азатиоприна, госпитализация. Внутривенно антибиотики, возможно, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Панкреатит	Отмена азатиоприна, тщательный мониторинг. Перевод на 6-меркаптопурин в половинной дозе
Повышение ферментов печени более чем в 2 раза	Отмена азатиоприна, тщательный мониторинг. После нормализации ферментов назначение 5АСК на фоне снижения дозы азатиоприна в 2 раза
Тошнота, рвота, мышечные или суставные боли	Отмена азатиоприна. Перевод на 6-меркаптопурин в половинной дозе
Признаки острой инфекции	Отмена азатиоприна на период острых проявлений

**Биологические агенты [1, 2, 7].** Инфликсимаб рекомендуется при хронически активном или стероидозависимом ЯК, не контролируемом 5АСК и тиопуринами, как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Препарат показан при стероид-рефрактерной форме ЯК. Терапия инфликсимабом должна быть начата в течение острого эпизода до лечения азатиоприном, тогда он может быть «переходным мостом» до перехода на лечение азатиоприном. В этом случае инфликсимаб может быть отменен после 4–8 месяцев. Инфликсимаб является биологическим агентом первой линии при ЯК у детей и должен быть назначен в дозе 5 мг/кг (3 дозы индукции >6 недель и далее 5 мг/кг каждые 8 недель для поддержания ремиссии); может потребоваться индивидуальный подбор дозы. Адалimumаб или голимумаб можно рассматривать у тех, кто первоначально реагирует, но затем теряет ответ или имеет непереносимость к инфликсимабу (основываясь на уровне антител к препарату в сыворотке крови), и они не играют никакой роли у пациентов с первичным отсутствием ответа на инфликсимаб. Адалimumаб должен назначаться в стартовой дозе 100 мг/м<sup>2</sup> с повышением до 160 мг, далее – 50 мг/м<sup>2</sup> до 80 мг после 2 недель и затем 25 мг/м<sup>2</sup> до 40 мг каждую последующую неделю; может потребоваться индивидуальный подбор дозы. Или для детей с массой тела меньше 40 кг начальная доза – 40 мг один раз в неделю 0 (день 1) с последующим уменьшением дозы до 20 мг в неделю 2 (15-й день), подкожно, далее – один раз в 2 недели длительно. Возможно повышение дозы до 80 мг. Для детей с массой больше 40 кг доза увеличивается до 80 и 40 мг соответственно, возможно повышение дозы до 160 мг. Ведолизумаб следует рассматривать у хронически активных или стероидозависимых пациентов в качестве биологической терапии второй линии после недостаточности анти-ФНО.

### **Хирургия [1, 2]**

Вне зависимости от протяженности патологического процесса, у некоторых пациентов симптомы сохраняются, несмотря на адекватно (в соответствии с рекомендациями) подобранное лечение. В этих случаях назначается дополнительное лечение или решается вопрос о хирургическом вмешательстве. Поскольку ЯК ограничивается только толстой кишкой, хирургическое лечение является самым эффективным методом для этого заболевания. Однако хирургическое вмешательство сопряжено с риском, и в результате колэктомии пациент либо будет иметь перманентную илеостому, либо будет нуждаться в повторном хирургическом вмешательстве для формирования илеоанального резервуара. С этих позиций медикаментозное лечение применяют для контроля за заболеванием и сохранения кишки так долго, как только это возможно. Экстренное хирургическое вмешательство показано при неконтролируемом кишечном кровотечении, тяжелом колите, не отвечающем на агрессивное лечение в течение 1–2 недель, и таких осложнениях, как токсическая дилатация и перфорация кишки. Показаниями для планового хирургического вмешательства являются: отсутствие ответа на лечение, наличие неконтролируемых побочных эффектов от лечения или высокий риск развития рака.

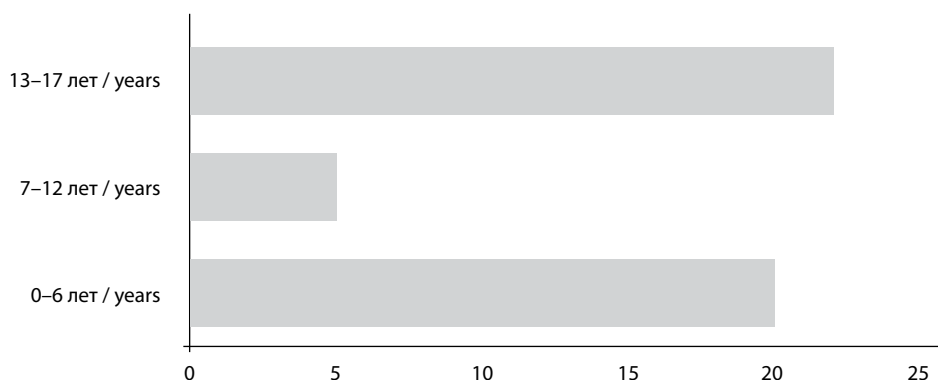
### **Поддержание ремиссии [1, 2, 5]**

Препаратами выбора для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК являются 5АСК; пациенты, у которых ремиссия не поддерживается на монотерапии 5АСК, могут получать лечение бМП или азатиоприном. В случаях тяжелого или рефрактерного течения к лечению ЯК в качестве терапии поддержания ремиссии могут быть назначены биологические агенты.

### **Риск колоректального рака [1, 2, 5]**

Риск развития рака толстой кишки является актуальной на сегодня проблемой. Есть сообщения о раке у детей до 18 лет с ЯК, и этот риск возрастает параллельно с продолжительностью заболевания. Степень риска рака начинает повышаться через 8–10 лет после появления первых симптомов и составляет приблизительно 5–10% через 20 лет и 12–20% – через 30 лет заболевания. Рекомендуется начинать контрольные колоноскопии через 8 лет после начала заболевания, особенно при распространенном процессе. У пациентов с первичным склерозирующим холангитом также рекомендуют более раннее наблюдение.

С целью изучения клинических проявлений язвенного колита у детей нами был проведен анализ более 200 историй болезни 47 детей с ЯК, неоднократно проходивших лечение в педиатрическом отделении для гастроэнтерологических больных 4-й городской детской клинической больницы г. Минска и наблюдавшихся затем на базе амбулаторно-консультативного отделения с 2008 по 2020 год. Средний возраст детей составил 9,33 года, мальчиков наблюдалось 26 (55,3%), девочек – 21 (44,6%). При анализе распределения детей по возрасту, в котором был установлен диагноз (рис. 2), оказалось, что больше чем у половины детей диагноз был установлен в возрасте от 13 до 17 лет, однако следует обратить внимание на то, что дети до 6 лет составили 42,6% (20 человек).

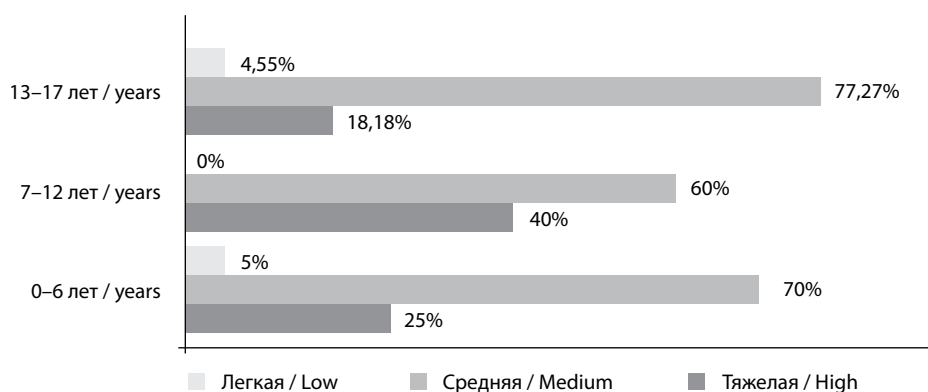


**Рис. 2. Распределение детей с ЯК в зависимости от возраста, n=47**

Fig. 2. Distribution of children with UC depending on age, n=47

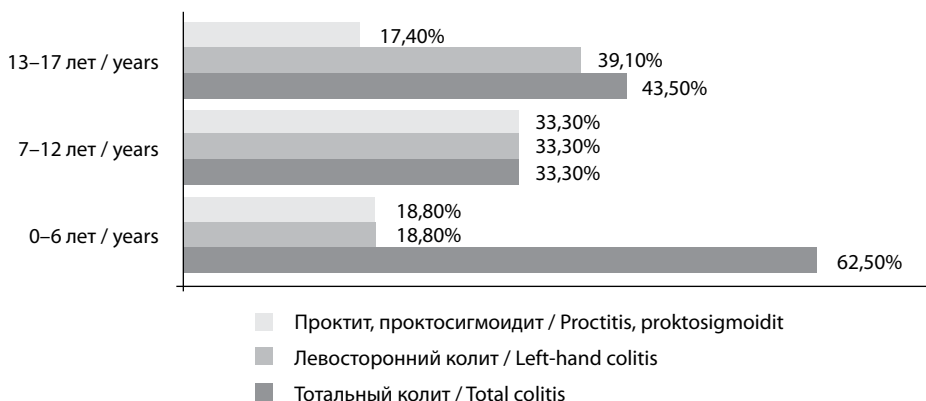
С учетом того, что в соответствии с последним Консенсусом по диагностике и лечению язвенного колита у детей особое внимание рекомендуется уделять изучению особенностей течения ЯК младшей возрастной группы, мы выделили группу от 0 до 2 лет. Таких детей выявлено 8, что составило 17,02% от всех детей и 40% от младшей возрастной группы до 6 лет.

При оценке частоты встречаемости ЯК в зависимости от тяжести его течения в группе наблюдения оказалось, что легкое течение болезни наблюдалось редко – у 2 (4,26%) пациентов, среднетяжелое течение – у 34 (72,34%) детей, тяжелое течение (острый тяжелый колит) имело место в 11 (23,4%) случаях. Осложнения язвенного колита в виде кишечного кровотечения наблюдались в 4 (8,51%) случаях, токсический мегаколон – в 3 (6,39%). При оценке тяжести течения заболевания в зависимости от возраста (рис. 3) установлено уменьшение доли тяжелого колита и увеличение числа среднетяжелых вариантов заболевания к подростковому возрасту.



**Рис. 3. Тяжесть течения язвенного колита в зависимости от возраста, n=47**

Fig. 3. The severity of ulcerative colitis depending on age, n=47



**Рис. 4. Протяженность язвенного колита у детей в зависимости от возраста, n=45**

**Fig. 4. Length of ulcerative colitis in children depending on age, n=45**

При анализе протяженности патологического процесса (оценка проведена у 45 детей) установлено, что в группе наблюдения тотальный колит имел место практически у половины детей, составив 48,9%, левосторонний встречался в 31,1% случаев, проктосигмоидит – у 20% детей.

Распределение протяженности патологического процесса в зависимости от возраста представлено на рис. 4, из которого видно, что у детей всех возрастных категорий тотальный колит составлял существенную долю и наиболее часто регистрировался у детей в возрасте до 6 лет, составив 62,5%. Отдельно мы также оценили структуру ЯК у детей раннего возраста (до 2 лет), и оказалось, что существенную часть (25%)

**Таблица 6**

**Ведущие жалобы при установлении диагноза ЯК в группе наблюдения, n=47**

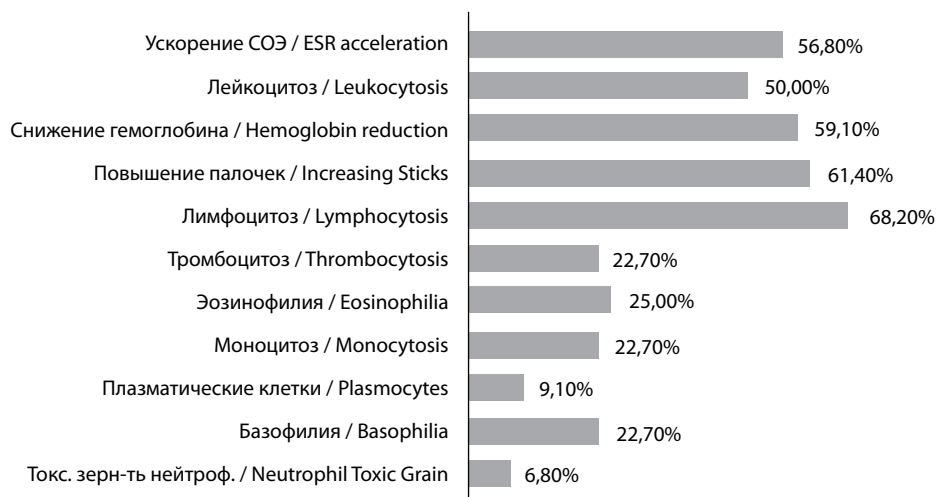
**Table 6**

**Leading complaints in establishing the diagnosis of UC in the observation group, n=47**

Жалобы	Частота встречаемости, %
Наличие крови в кале*	41 (87,23%)
Учащенный жидкий стул	34 (72,34%)
Ночной стул	20 (42,55%)
Запоры	4 (8,51%)
Схваткообразные боли в животе**	17 (36,17)
Высокая температура	5 (10,64%)
Субфебрильная температура	7 (14,9%)
Слабость	6 (12,77%)
Потеря веса	5 (10,64%)
Вздутие живота	3 (6,3%)*
Бледность	4 (8,51%)
Снижение аппетита	2 (4,25%)
Головные боли	2 (4,25%)
Тошнота	1 (2,13%)

Примечания: \* кровь в конце дефекации – 3 (6,3%), ректальное кровотечение – 4 (8,51%);

\*\* боли внизу живота – 5 (10,64%).



**Рис. 5. Отклонения в общем анализе крови у детей при установлении диагноза ЯК, n=44**

**Fig. 5. Deviations in the general blood test in children when establishing the diagnosis of UC, n=44**

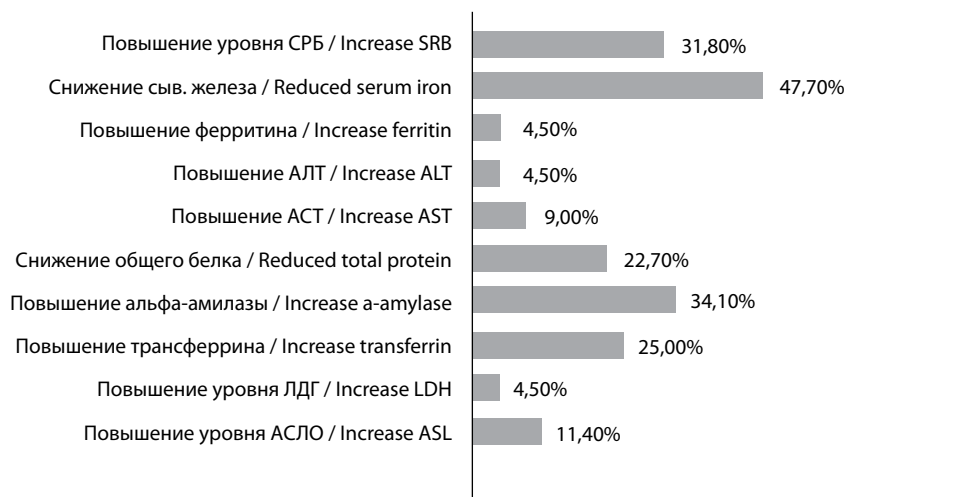
у детей раннего возраста составлял острый тяжелый колит, тотальный колит составил 62,5%.

Анализ структуры жалоб показал, что наиболее часто отмечались жалобы на наличие крови в кале, встречавшиеся у 87,23% пациентов, и учащенный жидкий стул (у 72,34%), причем достаточно часто имел место ночной стул (42,55%). Боли в животе схваткообразного характера встречались у 36,17% пациентов. Остальные жалобы встречались реже (табл. 6).

Изменения в общем анализе крови у детей при установлении первичного диагноза представлены на рис. 5; наиболее часто у детей с ЯК наблюдались лейкоцитоз (22 ребенка, 50%), палочкоядерный сдвиг формулы крови, наблюдавшийся у 27 (61,4%) пациентов, снижение гемоглобина (26 детей, 59,1%) и ускорение СОЭ (30 детей, 68,5%).

При оценке биохимических анализов крови (рис. 6) наиболее часто наблюдалось снижение уровня сывороточного железа (у 21 ребенка, 47,7%), несколько реже имело место повышение С-реактивного белка (31,8%) и незначительное повышение уровня альфа-амилазы (34,1%). Значительно чаще, чем повышение уровня С-реактивного белка, у детей с ЯК имела место диспротеинемия с относительным повышением уровня альфа-1- и альфа-2-глобулинов, наблюдавшаяся у 76,9% пациентов.

Анализ времени, прошедшего от появления первых жалоб до установления диагноза, демонстрирует трудности диагностики язвенного колита с одной стороны и недостаточную настороженность в отношении данного заболевания – с другой. Средняя продолжительность от момента появления симптомов до установления диагноза составила 12,6 месяца. Однако следует обратить внимание, на то, что практически у половины детей (46,7%) диагноз был установлен в течение достаточно короткого (до 6 месяцев) срока от появления симптомов.



**Рис. 6. Характерные изменения в биохимическом анализе крови у детей с ЯК, n=44**

**Fig. 6. Typical changes in the biochemical blood test in children with UC, n=44**

Если говорить о дифференциальной диагностике язвенного колита у детей, то в первую очередь, с учетом наличия гемоколита, возникла необходимость исключения инфекционных энтероколитов, и наши пациенты были направлены в ДИКБ в 19 случаях, в некоторых случаях у пациентов был установлен сальмонеллез (у 3 пациентов, 6,38%), лямблиоз кишечника, амебиаз и бластоцистоз (по 2 случая каждый диагноз, 4,25%), *Cl. difficile* инфекция – у 3 (6,38%) пациентов. В 4 случаях (8,51%) у мальчиков-подростков предполагался геморрой и родители обращались к проктологу, в 2 случаях родителями ошибочно предполагалась аллергия к белку коровьего молока, в одном – дисбактериоз кишечника, и в одном случае ошибочно в течение короткого времени предполагался первичный иммунодефицит.

Всем детям при установлении диагноза проводилась тотальная колоноскопия, анализ результатов этого исследования при установлении диагноза проводился у 44 пациентов, и наиболее часто встречающимися признаками были гиперемия слизистой оболочки, контактная кровоточивость, смазанность сосудистого рисунка и наличие эрозий (табл. 7).

При изучении данных множественной биопсии из различных отделов толстой кишки у этих пациентов отмечалась полиморфноклеточная инфильтрация (72,72%), деструкция крипт (65,9%) и крипты-абсцессы (25%) (табл. 8). При анализе результатов последующих эндоскопических исследований (в процессе наблюдения за пациентами) частота встречаемости деструкции крипт и крипт-абсцессов была несколько выше. В 6 случаях при наличии эндоскопических изменений, типичных для ЯК, при первом исследовании мы не получили морфологического подтверждения диагноза, несмотря на характерную клиническую картину и положительный ответ при назначении специфического лечения болезни препаратами 5АСК и в одном случае – сочетания 5АСК и



**Таблица 7****Частота различных эндоскопических признаков ЯК у детей, n=44****Table 7**  
Frequency of various endoscopic signs of UC in children, n=44

Признак	Количество случаев	%
Гиперемия слизистой оболочки	39	88,64
Контактная кровоточивость	34	77,27
Смазанность сосудистого рисунка	34	77,27
Эрозии	32	72,72
Отечность	17	38,64
Зернистость	6	13,64
Псевдополипы	6	13,64
Полипы	2	4,55
Одиночная язва	1	2,27

орального преднизолона. При последующих обследованиях этих пациентов морфологическое подтверждение диагноза было получено.

В целом были получены следующие варианты заключений морфологов: картина, характерная для язвенного колита, – 15 (34,09%); признаки, характерные для ЯК и болезни Крона, – 7 (15,91%); необходима дифференциальная диагностика между язвенным и инфекционным колитом – 5 (11,35%); необходим дифференциальный диагноз между ЯК, БК и инфекционным колитом – 3 (6,82%); патоморфоз ЯК на фоне лечения – 2 (4,55%). Анализ этих вариантов заключений подчеркивает трудности диагноза ЯК и необходимость проведения дифференциальной диагностики.

С учетом проведенного комплексного обследования пациентов с язвенным колитом, дополнявшегося при повторных госпитализациях, у 45 детей мы имели возможность подробно проанализировать заболевание, сопутствующие основному диагнозу. В результате проведенного анализа можно отметить достаточно высокую частоту сопутствующего поражения верхних отделов пищеварительного тракта при ЯК (29 детей, 61,7%), анемий (14 детей, 31,1%) и нарушений нутритивного статуса (15 детей, 31,9%), а также различных признаков дисплазии соединительной ткани. Следует обратить также внимание на вероятность обнаружения полипов и папиллом толстой кишки (в особенности при длительном течении ЯК) и *Cl. difficile* инфекции (20%) у данных пациентов. Кроме

**Таблица 8****Частота различных морфологических признаков ЯК у детей, n=44****Table 8**  
Frequency of various morphological signs of UC in children, n=44

Признак	Количество случаев	%
Полиморфноклеточная инфильтрация	32	72,72
Деструкция крипт	29	65,9
Крипты-абсцессы	11	25
Межэпителиальные нейтрофилы	6	13,64
Норма	6	13,64
Полип	2	4,55

того, при установлении диагноза и в последующем на фоне лечения у 10 пациентов (21,28%) имела место патология мочевыводящих путей, что было основанием для коррекции лечения и снижения дозы препаратов 5АСК.

При анализе вариантов лечения болезни только у 10 пациентов (21,27%) в качестве основного лечения была эффективной монотерапия препаратами 5АСК (месакол или салофальк) с последующим выходом в ремиссию. У 32 пациентов (68,1%) при выборе терапии возникла необходимость назначения стероидов, оральных (преднизолон в средней дозе 1 мг/кг) или внутривенных, с последующим переходом на оральные и постепенным снижением дозы в течение 2–2,5 месяцев. В случаях начала лечения с применением стероидов после их отмены в качестве терапии поддержания ремиссии у 14 детей удалось ограничиться месаколом, а 18 пациентам был назначен азатиоприн в сочетании с месаколом. При остром тяжелом колите у 3 пациентов удалось получить эффект от назначения внутривенных стероидов, а у 4 пациентов возникла необходимость назначения инфликсимаба (в одном случае имела место вынужденная отмена препарата из-за выраженной иммуносупрессии); у 3 пациентов, которым устанавливали первичный диагноз с 2008 по 2013 год, мы применяли для достижения ремиссии циклоспорин, причем только в одном случае после циклоспорина возникла необходимость назначения биологической терапии, а в 2 случаях в качестве терапии поддержания ремиссии эффективным оказалось применение азатиоприна с препаратами 5АСК. В процессе диспансерного наблюдения за пациентами с ЯК имела место достаточно высокая (в среднем 2–3 раза в год) частота рецидивов болезни, особенно в начале нашей работы с данными пациентами, когда были попытки терапии поддержания ремиссии болезни только препаратами 5АСК после постепенной отмены преднизолона; и только после назначения азатиоприна на фоне второго или третьего рецидива болезни удалось достичь длительной ремиссии заболевания.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Язвенный колит у детей регистрируется в любом возрасте, причем существенную долю составляют дети до 6 лет (43,48%) без значимых гендерных различий.
2. В структуре вариантов язвенного колита у детей тотальное поражение толстой кишки имеет место практически у половины детей, составив 48,9%, левосторонний колит встречается в 31,1% случаев, проктосигмоидит – у 20% детей. Наиболее часто тотальный колит регистрируется у детей в возрасте до 6 лет (62,5%). Острый тяжелый колит наблюдается у четверти пациентов, его доля в структуре вариантов заболевания уменьшается с возрастом.
3. Настораживающими в отношении ЯК являются наличие крови в кале, учащенный жидкий стул с существенной долей ночного стула, схваткообразные боли в животе. Типичными лабораторными признаками являются лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг формулы крови, снижение гемоглобина, ускорение СОЭ, повышение С-реактивного белка и снижение уровня сывороточного железа, однако у половины пациентов эти признаки могут отсутствовать.

4. Высокая частота тотального поражения толстой кишки и существенная доля острого тяжелого язвенного колита у детей может потребовать достаточно интенсивного лечения с применением стероидов или даже биологической терапии для достижения ремиссии заболевания, а также использования азатиоприна для поддержания ремиссии, которое увеличивает ее продолжительность.

**Вклад авторов:** обзор современных литературных данных, систематизация клинических результатов, анализ, доработка, написание текста – Назаренко О.Н.; обзор современных литературных данных, анализ, доработка клинических результатов, составление графиков, таблиц – Кастсиукевич Л.И.; статистическая обработка клинических результатов – Горная Н.Н.; обследования пациентов, установление диагноза, лечение, наблюдение за пациентами – Василец Ю.Н.; анализ историй болезней, формирование базы, подсчет результатов по клинической части исследования – Сокол Ю.А.

**Authors' contribution:** review of modern literature data, systematization of clinical results, analysis, revision, text writing – Nazarenko O.; review of modern literature data, analysis, refinement of clinical results, drawing up graphs, tables – Kastsyukevich L.; statistical processing of clinical results – Gornaya N.; examination of patients, diagnosis, treatment, observation of patients – Vasilets Y.; analysis of case histories, base formation, calculation of results for the clinical part of the study – Sokol Y.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Turner D. (2012) Management of Pediatric Ulcerative Colitis: joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *JPGN*, vol. 55 (3), pp. 340–361.
- Turner D, Rummel F.M., Orlanski-Meyer E. (2018) Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care – An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, no 67-2, pp. 257–291.
- Levine A, Koletzko S, Turner D. (2014) The ESPGHAN Revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, no 58, pp. 795–806.
- Birimberg-Schwartz L, Zucker D.M., Akvri A. (2017) Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes with an emphasis on IBD-Unclassified in children: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*, no 11, pp. 1078–1084.
- Kornienko E.A. (2014) *Vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika u detej* [Inflammatory bowel diseases in children]. M., 207 p. (in Russian)
- Sandhu B.K., Feil J.M.E. (2010) Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *JPGN*, no 50 (1), pp. 1–13.
- Turner D, Travis S, Griffiths A. (2011) Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *The American Journal of Gastroenterology*, no 106, pp. 574–588.
- Zakharova I.N., Korovina N.A., Mazankova L.N. (2010) *Hronicheskie vospalitel'nye zabolevaniya tolstoj kishki u detej* [Chronic inflammatory diseases of the colon in children]. M., 99 p. (in Russian)
- Adler G. (2001) *Bolezn' Krona i yazvennyj kolit* [Crohn's disease and ulcerative colitis]. M., Geotar-Med, 527 p. (in Russian)
- Behrens R. (2004) *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Children and Adolescents: Practice Manual*. 83 p.
- Mamula P, Markowitz J.E., Baldassano R.N. (2008) *Pediatric Inflammatory bowel disease*. Springer, p. 665.
- Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. (1998) *Morfologicheskaya diagnostika boleznej zheludka i kishchnika* [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. M., Triada M., pp. 348–380. (in Russian)
- Nazarenko O.N., Yurchik K.V., Pinevich O.P., Tvardovsky V.I., Kukharonak N.S., Belokhvostik A.S. (2013) Nespecifichekij yazvennyj kolit u detej: klinicheskij opyt i sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu [Ulcerative colitis in children: clinical experience and modern approaches to diagnosis and treatment]. *Medicinskie novosti*, no 4, pp. 23–26.
- Potapov A.S., Alieva E.I., Gabruzskaya T.V. (2013) Klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie yazvennogo kolita u detej: Rossijskij pediatricheskij konsensus [Clinical presentation, diagnosis and treatment of ulcerative colitis in children: Russian Pediatric Consensus]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, no 12 (3), pp. 18–30.
- Das K.M. (1999) Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig. Dis. Sci*, no 44, p. 1.
- Turner D, Otley A.R., Mack D. (2007) Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*, no 133, p. 423.

Подана/Submitted: 14.03.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: nonnet@inbox.ru, kastsyukevich.liliya@gmail.com

Маховская Т.А., Козыро И.А., Сукало А.В.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Makhovskaya T., Kazyra I., Sukalo A.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

# Маркеры запрограммированной клеточной гибели для диагностики и прогнозирования прогрессирования гломерулопатий у детей: обзор литературы

Markers of Apoptosis for Diagnosing and Predicting of Progression of Glomerulopathies in Children: Literature Review

---

## Резюме

Представлен обзор литературных данных о факторах, участвующих в патогенезе и прогрессировании гломерулопатий. При повреждении почек работают две большие группы факторов – иммунные (антитела и иммунные комплексы) и неиммунные (системная и почечная гипертензия, дислипидемия, протеинурия). Дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза в почечной ткани, пытающейся адаптироваться к работе в условиях повреждения, – важнейший механизм дальнейшего прогрессирования гломерулопатии. В статье приводятся современные представления о процессе апоптоза, включающем три стадии: индукторную, эффекторную и деградационную. Рассмотрены маркеры запрограммированной клеточной гибели, которые можно обнаружить в крови и моче пациентов (гранзим Б, sFas/sAPO-1, sFas-L, цитокератин-18, аннексин V). Приведены данные последних исследований, изучавших уровни этих молекул у пациентов с различными патологиями. Также рассматривается эндотелиальная дисфункция как возможный значимый фактор в прогнозировании исходов почечной патологии.

**Ключевые слова:** гломерулопатии, апоптоз, гранзим Б, sFas/sAPO-1, sFas-L, цитокератин-18, аннексин V.

---

## Abstract

Review of the literature data on the factors involved in the pathogenesis and progression of glomerulopathies is presented. Two large groups of factors work in kidney damage – immune (antibodies and immune complexes) and non-immune (systemic and renal hypertension, dyslipidemia, proteinuria) ones. The imbalance between the processes of proliferation and apoptosis in renal tissue trying to adapt to work in case of damage is the most important mechanism for further progression of glomerulopathy. The article presents modern ideas about the process of apoptosis, which includes three stages: induction, effector and degradation. The markers of programmed cell death that can be detected in the blood and urine of patients (granzyme B, sFas/sAPO-1, sFas-L, cytokeratin-18, annexin V) are considered. The data from recent studies that examined the levels of these molecules in patients with various pathologies are presented. Endothelial dysfunction is also considered as a possible significant factor in predicting the outcomes of renal pathology.

**Keywords:** glomerulopathies, apoptosis, granzyme B, sFas/sAPO-1, sFas-L, cytokeratin-18, annexin V.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Гломерулопатии (ГП) – группа заболеваний, основным патогенетическим звеном которых является поражение гломерулы – клубочка почки. Единой классификации этой патологии не существует, в описании заболевания учитывают обычно характер течения, клиническую картину, этиологию (установить которую в случае с ГП можно далеко не всегда) и морфологическую картину [1–3].

Патология почек играет существенную роль в заболеваемости и инвалидизации населения. Ежегодно в Республике Беларусь впервые признаются инвалидами в связи с болезнями мочеполовой системы от 500 до 600 человек старше 18 лет. Около 10 000 человек состоит на диспансерном учете с первичными ГП. У взрослых хроническое поражение клубочков является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) и необходимости проведения почечной заместительной терапии (гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки). У детей хронические ГП как причина тХБП находятся на втором месте после врожденных аномалий мочевыводящей системы (ВАМП) [1, 2].

С учетом сложного и дорогостоящего лечения, инвалидизации и тяжести поражения при тХБП особенно важна ранняя диагностика и прогнозирование течения гломерулопатий. «Золотым стандартом» является нефробиопсия с последующей микроскопической и иммуногистохимической оценкой препаратов. Это инвазивная процедура, которая в педиатрической практике требует общей анестезии пациента, нередко сопровождается развитием осложнений. Поэтому достаточно остро стоит вопрос разработки неинвазивной ранней диагностики гломерулопатий.

## ■ ПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ

Патогенез гломерулопатий – это сложный процесс, в котором пока не известны все звенья. Важными являются особенности организма: число нефронов, склонность к той или иной форме иммунного ответа, строение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), васкуляризация почек. Некоторые формы ГП являются врожденными или наследственными (возникают вследствие генетически детерминированного дефекта коллагена IV типа или мутаций генов, кодирующих белки щелевой диафрагмы и др.). В других же случаях патология развивается, когда наследственная предрасположенность провоцируется соответствующими внешними факторами [1, 4].

В случае повреждения почек работают две большие группы факторов – иммунные и неиммунные. Иммунные факторы – это антитела (АТ) и иммунные комплексы (ИК). АТ могут образовываться, например, к коллагену IV типа – это АТ против базальной мембраны клубочков (анти-БМК АТ), на электронной микроскопии они выглядят как линейные отложения. Иммунные комплексы циркулируют в крови при различных заболеваниях (системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, разнообразные васкулиты, острые и хронические воспалительные заболевания). При этом почки, обладающие особенной системой кровоснабжения, являются местом, где оседает большое количество ИК, которые впоследствии вызывают активацию системы комплемента и иммунное

поражение почечной ткани. К неиммунным факторам относятся системная и почечная гипертензия, дислипидемия, протеинурия [5, 6].

Уменьшение массы нефронов в результате первоначального повреждения снижает СКФ, что приводит к гипертрофии и гиперфилтрации в оставшихся нефронах и к возникновению внутривисочковой гипертензии. Эти изменения происходят с целью увеличения СКФ интактных нефронов, чтобы компенсировать потери. Другим способом адаптации является апоптоз, индукция гибели провоспалительных клеток и восстановление нормального набора резидентных клеток, что является необходимым условием для заживления тканей. Таким образом, происходит ремоделирование почечной ткани для действия в новых условиях. Однако изменения в нефронах, после первого повреждения игравшие адаптивную роль, со временем становятся дезадаптивными. Баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом нарушается за счет избыточной выработки медиаторов TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , FAS-L, гибель нормальных клеток преобладает над их восстановлением, что приводит к необратимому разрушению функционирующей почечной ткани. Апоптоз в отсутствие регенерации клеток вызывает атрофию почечных канальцев и гломерулярный склероз [7].

Современная концепция хронических форм гломерулярных заболеваний почек требует активного изучения роли эндотелиальной дисфункции как возможного значимого фактора в прогнозировании исходов почечной патологии. В связи с этим продолжается активное исследование ранних биологических маркеров почечного повреждения, среди которых активно изучаются сывороточные и плазменные показатели крови, такие как эндотелин-1, молекулы клеточной адгезии (sICAM-1, sICAM-2, sVCAM-1) [8].

Многие аспекты патогенеза заболеваний почек, касающиеся изменений в экспрессии биомаркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции и других наномолекулярных белковых компонентов в биологических жидкостях организма (крови, мочи) при различных нефропатиях, остаются малоизученными.

Необходим поиск более информативных диагностических маркеров, позволяющих по количественным значениям прогнозировать течение и скорость прогрессирования различных вариантов почечной патологии для выбора оптимальной тактики этиопатогенетической терапии.

## ■ МЕХАНИЗМ АПОПТОЗА

Апоптоз – запрограммированная гибель клетки – генетически детерминированный процесс разрушения клеточных структур, фрагментации клетки на отдельные апоптотические тельца и дальнейшего поглощения этих телец макрофагами. Инициаторами апоптоза могут служить разнообразные факторы: гипоксия, повреждение химическим агентом, нарушение сигналов клеточного цикла или раздражение рецепторов гибели на поверхности клетки [9].

Выделяют три стадии запрограммированной гибели клетки: индукторную, эффекторную и деградиционную.

Запуск апоптоза может осуществляться двумя сигнальными системами, в зависимости от того, что его инициировало. Первая,

рецепторная, или внешняя, сигнальная система для активации нуждается во внешнем лиганде. На поверхности клетки находятся рецепторы клеточной гибели, из которых наиболее изучен рецептор APO-1 (FAS или CD95). Активированный рецептор взаимодействует внутри клетки с белком-адаптером (в случае APO-1 это белок FADD), который в свою очередь воздействует на эффектор – зимоген протеолитического фермента прокаспазу-8 или -10. Совокупность лиганда, рецептора, адаптера и эффектора называется апоптосомой или апоптозным шапероном. Внутри такого комплекса активируется эффектор (прокаспаса), который начинает вторую стадию гибели клетки.

Другой путь индукции апоптоза – внутренний или митохондриальный. В результате разрыва наружной мембраны митохондрий или повышения ее проницаемости в цитоплазму выходят апоптогенные белки. В первую очередь это цитохром С и AIF (фактор, инициирующий апоптоз), а также smac/DIABLO и Omi/HtrA2. Цитохром, как и в рецепторном пути, связывается с адаптерами и предшественниками эффекторов, формируя апоптозный шаперон [9, 10]. AIF действует независимо от каспаз образом и самостоятельно инициирует конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК. Главными регуляторами этого пути индукции клеточной смерти являются белки из семейства Bcl-2, которые подразделяются на проапоптотические и антиапоптотические. Так, белки Bax и Bak встраиваются в мембрану митохондрий и повышают ее проницаемость, а белки Bid и Bim из этого же семейства активируют их. Другие же белки семейства Bcl-2 блокируют Bax и Bak, это Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1. В итоге достигается комбинированная регуляция проницаемости митохондриальной мембраны и, соответственно, апоптоза.

Эффекторная стадия апоптоза единообразна и повторяется вне зависимости от вызвавшей его причины. Это процесс взаимной активации белков модуляторов и эффекторов, основной группой которых являются каспазы. Процесс их взаимодействия называется каскадом каспаз. Каспазы – цистеиновые протеазы, имеющие в клетке две главные функции: непосредственное разрушение клеточных структур (гидролиз белков, разрушение цитоскелета, фрагментация ДНК) и инактивация белков, блокирующих апоптоз (например, расщепляется ингибитор DFF, препятствующий активации апоптозной ДНКазы CAD) [9].

Заключительная стадия программируемой гибели клетки – деградиционная. В результате предыдущего этапа формируются отдельные апоптотические тельца, окруженные цитоплазматической мембраной, которые фагоцитируются макрофагами, минуя стадию воспаления.

Есть некоторые лабораторные показатели сыворотки крови и мочи, отражающие активность апоптоза в организме. Это фермент гранзим Б, растворимая форма Fas-рецептора (sFas/sAPO-1) и его лиганда (sFas-L), цитокератин-18, аннексин V.

## ■ МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ АПОПТОЗА

### Гранзим Б

Гранзим Б (ГБ) – фермент из группы сериновых протеаз, содержащийся в гранулах цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) и натуральных киллеров (NK). Основная функция фермента – запуск процесса апоптоза в клетке-мишени, прежде всего – инфицированной вирусом или

опухолевой. Кроме Т-лимфоцитов и НК ГБ при определенных условиях может экспрессироваться тучными клетками, активированными макрофагами, нейтрофилами, базофилами, дендритными клетками, регуляторными Т-клетками и даже неиммунными типами клеток, такими как гладкомышечные клетки, хондроциты, кератиноциты, пневмоциты типа II, клетки Сертоли, первичные сперматоциты и синцитиальные трофобласты [11]. Проникнув в клетку, ГБ активирует инициаторные каспазы-8 и -10 и эффекторные каспазы-3 и -7 путем их расщепления, запуская каскад каспаз и последующие стадии апоптоза. Наиболее чувствительна к ГБ каспаза-7 – она расщепляется до конечных активных продуктов, в то время как другие ферменты формируют промежуточные соединения, которым нужна дополнительная активация [12]. Каспазы не единственные субстраты ГБ, он также расщепляет до активной формы белок Bid, член семейства Bcl-2, который, встраиваясь в мембрану митохондрий, повышает ее проницаемость и в результате высвобождает содержащиеся в органелле ферменты [13, 14].

Кроме того, у ГБ есть ряд субстратов, в апоптозе напрямую не участвующих: витронектин, фибронектин, ламинин, hnRNPK и A3 [13]. Смысл их активации ГБ установлен не до конца, но предполагается, что в результате меняется фенотип клетки-мишени и то, как клетка, атакуемая СТЛ, воспринимается иммунной системой [15]. Так, ГБ способен самостоятельно генерировать аутоантигены (аутоАГ) – путем расщепления в неупорядоченных и линкерных областях АГ, обнажающих новые эпитопы, которые и становятся поводом для иммунного ответа [11]. Многие из этих расщепленных фрагментов уникальны для ГБ и не синтезируются никакими другими ферментами. В исследовании Casciola-Rosen L. [16] описываются эти ГБ аутоАГ, специфичные для конкретных заболеваний. Из 29 четко определенных аутоАГ 21 при СКВ, склеродермии, синдроме Шегрена и миозите непосредственно расщепляются ГБ на уникальные фрагменты, вызывающие аутоиммунную реакцию.

В плазме здоровых людей фермент присутствует в количестве 20–40 пг/мл, и уровень его, согласно исследованиям, повышается при ВИЧ-инфекции, ВЭБ-инфекции, ревматоидном артрите, СКВ и ряде других заболеваний [17]. Помимо крови, ГБ также присутствует в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом, спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом и энцефалитом Расмуссена, а также в промывных водах бронхов при хронической обструктивной болезни легких и воспалении легких [18–20].

### **Цитокератин-18**

Цитокератины (ЦК) – семейство белков, составляющих основу промежуточных филаментов цитоскелета. Его функционирование обеспечивает структурную и механическую целостность клеток. Всего известно 19 ЦК, все они обладают высокой тканевой специфичностью, и их экспрессия меняется при опухолевом перерождении клетки.

ЦК-18 и -8 составляют цитоскелет клеток однослойного эпителия. После запуска апоптоза, еще до заметной дегенерации ядра, ЦК-18 взаимодействует с каспазой-6, -7 и -3, фосфорилируется по серину-53, а затем расщепляется на более мелкие фрагменты. Полученные неопитопы реорганизуются в растворимую гранулярную структуру



и поступают в кровотоки. В интактных и некротизированных клетках таких полипептидов не существует, соответственно, их обнаружение достоверно говорит об апоптозе клеток эпителия [21]. Расщепленный каспазой неопитоп ЦК-18 (M30) и полноразмерный ЦК-18 (M65) оценивают с использованием тканевого полипептидного антигена (TPA) и тканевого полипептид-специфического антигена (TPS) [22]. Определение фрагментов ЦК-18 широко используют в онкологии для диагностики и контроля лечения у пациентов с опухолями эпителиального происхождения (раком груди, простаты, яичников и почек). Значительное повышение полноразмерного и фрагментированных ЦК сопровождается патологией канальцевого эпителия почек [23].

В исследовании Georg A. Roth и соавторов [24] были проанализированы уровни ЦК-18 в крови и моче у 120 пациентов с ХБП стадий 1–5. Концентрация общего ЦК-18 в сыворотке крови была значительно выше на 3–5-й стадиях ХБП по сравнению со здоровыми пациентами. Общая экскреция ЦК-18 с мочой была увеличена у пациентов с ХБП 5-й стадии по сравнению с контрольной группой. Была обнаружена значимая корреляция между общим ЦК-18 в моче и уровнями белка и альбумина в моче.

#### **sAPO-1/FAS**

АПО-1 (антиген апоптоза 1) также известен как FAS (первый сигнал апоптоза) или CD95 (кластер дифференцировки 95). Это член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6 (TNFRSF6) – белок, выполняющий функцию «рецептора смерти» – его активация запускает внешний путь реализации апоптоза. АПО-1 имеет единственный трансмембранный участок и располагается на кортикальных тимоцитах, активированных Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Вне иммунной системы АПО-1 экспрессируется на различных типах нормальных человеческих клеток и большинстве клеток злокачественных опухолей. В состав белка входит последовательность из 80 аминокислот, общая для всех рецепторов апоптоза – DD (домен смерти), которая находится в цитоплазме и необходима для трансдукции сигнала апоптоза [5]. Лиганд тримеризует (сшивает) три молекулы АПО-1, после чего активированный рецептор взаимодействует с белком адаптером – FADD (Fas-associated DD-protein – «белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора»), который, в свою очередь, активирует эффекторную каспазу [9, 10].

Существует также растворимая форма АПО-1 (sAPO-1), не имеющая трансмембранного участка и определяющаяся в кровотоке. Она генерируется способом сплайсинга – пропуска экзонов при генерации мРНК. Эта изоформа препятствует апоптозу, который был индуцирован FAS-лигандом. Ее синтез регулируется цитотоксическим РНК-связывающим белком TIA1 и PTB [25].

Существенное повышение сывороточного FAS выявлено при различных аутоиммунных, опухолевых и острых травматических заболеваниях. В исследовании M. Sahebari и соавторов [26] показано достоверное увеличение sAPO-1 в крови пациентов с СКВ. При анализе уровня показателя у 114 пациентов с СКВ на разных стадиях активности заболевания в соответствии с SLEDAI2K в сравнении с 50 здоровыми людьми

была выявлена значимая корреляция между сывороточными концентрациями sFAS у пациентов с СКВ.

### **Аннексин V**

Аннексины – группа широко распространенных белков, содержащих в своей структуре общую последовательность из 70 аминокислот, называемую повтором аннексина. Все протеины этого семейства способны связывать отрицательно заряженные фосфолипиды кальцийзависимым образом и участвуют в формировании цитоплазматической мембраны, процессах транспортировки, организации везикул, эндо- и экзоцитоза [27].

Некоторые аннексины также были обнаружены во внеклеточном пространстве в связи с фибринолизом, коагуляцией, воспалением и апоптозом [28]. Один из них – аннексин V (A5), обладающий высоким сродством к фосфотидилсерину (ФТС) и образующий с ним в присутствии Са-ионов двумерную кристаллическую решетку. В клеточных мембранах ФТС локализуется только на внутренней стороне липидного бислоя. Появление его на наружной мембране служит индикатором апоптоза. ФТС, экспрессируемый на клеточной поверхности апоптозными клетками, служит сигналом «съешь меня» для фагоцитов [29]. ФТС запускает фагоцитоз через активацию своих рецепторов на макрофагах напрямую или путем связывания мостиковых молекул, таких как MFG-E8, бета-2-гликопротеин-1 и аннексины I и II [28]. Аннексин V же, напротив, экранирует ФТС на клеточной поверхности, тем самым ингибируя фагоцитоз. При этом для подавления фагоцитоза требуется высокая концентрация аннексина V [30, 31]. В то же время в иных исследованиях A5 показан подавляющим программу гибели клеток умирающих кардиомиоцитов крыс, обработанных пероксидом [32]. Реализация программы гибели клеток задерживалась в присутствии антител к A5 или после удаления A5 с поверхности клетки. Однако связывание A5 с FAS-стимулированными клетками Т-лимфомы человека не влияет на прогрессирование программы апоптоза [33]. В целом можно сказать, что влияние молекулы на апоптоз зависит от типа умирающей клетки и триггера, запустившего ее гибель [16].

## **■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Учитывая высокий уровень заболеваемости гломерулярными болезнями, тяжелые и необратимые последствия этих патологий, поиск ранних и достоверных способов их диагностики и прогнозирования прогрессирования был и остается крайне актуальным. Классический метод исследования пациентов – нефробиопсия – является инвазивным, а современные достижения иммунологии с каждым годом делают все более доступным для практической медицины использование биомаркеров в диагностике.

Нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом – один из основных механизмов развития гломерулопатий. Поэтому разработка маркеров апоптоза (гранзим Б, sFas/sAPO-1, sFas-L, цитокератин-18, аннексин V) для диагностики поражений клубочков почек видится нам крайне перспективной.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leumann E., Tsygin A., Sarkissian A. (eds.) (2010) *Pediatric Nephrology: A Textbook For Medical Practitioners*. Litterra Publisher, 400 p. (in Russian)
2. Ignatova M. (ed.) (2011) *Pediatric Nephrology*, 692 p. (in Russian)
3. Ignatova M. (2011) *Current Issues In Pediatric Nephrology. Nephrology*, vol. 15, no 1, pp. 11–16.
4. Smirnov A., Natochin Yu. (2019) Nephrology: fundamental and clinical. *Nephrology (Saint-Petersburg)*, 23 (4), pp. 9–26.
5. Fogo A.B. (2007) Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.*, vol. 2, pp. 2011–2022.
6. Komarova O., Kucherenko A., Smirnov I., Tsygin A. (2013) Role of apoptosis in chronic kidney disease progression in childhood. *Nephrology and Dialysis*, no 15, pp. 135–139.
7. Hughes J. (2001) Life and death in the kidney: prospects for future therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 16, Issue 5, pp. 879–882.
8. Cascino I., Papoff G., Eramo A., Ruberti G. (1996) Soluble Fas/Apo-1 splicing variants and apoptosis. *Front Biosci*, pp. 1122–1125.
9. Baryshnikov A., Shyshkin V. (2002) *Immunological problems of apoptosis*. M.: Editorial, 320 p. (in Russian)
10. Paunova S. (2004) Apoptosis – physiology and pathology. *Nephrology and Dialysis*, vol. 6, no 2, pp. 132–137.
11. Boivin W.A., Cooper D.M., Hiebert P.R. (2009) Intracellular versus extracellular granzyme B in immunity and disease: challenging the dogma. *A Journal of Technical Methods and Pathology*, 89 (11), pp. 1195–220.
12. Adrain C., Murphy B.M., Martin S.J. (2005) Molecular ordering of the caspase activation cascade initiated by the cytotoxic T lymphocyte/natural killer (CTL/NK) protease granzyme B. *J. Biol. Chem.*, pp. 4663–4673.
13. Waterhouse N.J., Sedelies K.A., Trapani J.A. (2006) Role of Bid-induced mitochondrial outer membrane permeabilization in granzyme B-induced apoptosis. *Immunology and Cell Biology*, 84 (1), pp. 72–78.
14. Pinkoski M.J. (2001) Granzyme B-mediated apoptosis proceeds predominantly through a Bcl-2-inhibitable mitochondrial pathway. *Journal Biology Chemistry*, p. 276.
15. Wensink A.C., Hack C.E., Bovenschen N. (2015) Granzymes regulate proinflammatory cytokine responses. *J Immunol*, 194, p. 4917.
16. Casciola-Rosen L. (1999) Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med.*, 190, pp. 815–826.
17. Spaeny-Dekking E.H. (1998) Extracellular granzymes A and B in humans: detection of native species during CTL responses in vitro and in vivo. *J Immunol*, 160, pp. 3610–3616.
18. Kok H.M. (2017) Systemic and local granzyme B levels are associated with disease activity, kidney damage and interferon signature in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, vol. 56, pp. 2129–2134.
19. Tak P.P. (1999) The levels of soluble granzyme A and B are elevated in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 116, pp. 366–370.
20. Bratke K. (2004) Increase in granzyme B+ lymphocytes and soluble granzyme B in bronchoalveolar lavage of allergen challenged patients with atopic asthma. *Clin Exp Immunol*, 136, pp. 542–548.
21. Carlos C., Guy S.S., Robert G.O. (1997) Caspase Cleavage of Keratin 18 and Reorganization of Intermediate Filaments during Epithelial Cell Apoptosis. *Cell Biol.*, 138 (6), pp. 1379–1394.
22. Toivola D.M., Boor P., Alam C., Strnad P. (2015) Keratins in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*, 32, pp. 73–81.
23. Natasha T. (2016) Kidney keratins: cytoskeletal stress responders with biomarker potential. *Snider Kidney International*, 89, pp. 738–740.
24. Georg A.R. (2011) Increased total cytokeratin-18 serum and urine levels in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*, 412 (9–10), pp. 713–717.
25. Izquierdo J.M. (2005) Regulation of Fas alternative splicing by antagonistic effects of TIA-1 and PTB on exon definition. *Mol. Cell: journal*, vol. 19, no 4, pp. 475–484.
26. Maryam S. (2012) Correlation between serum concentrations of soluble Fas (CD95/Apo-1) and IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 32 (3), pp. 601–606.
27. Geisow M.J., Walker J.H., Boustead C. (1994) Annexins – a new family of Ca<sup>2+</sup>-regulated phospholipid-binding protein. *Biosci. Rep.*, 7 (4), pp. 289–98.
28. Van Genderen H.O. (2008) Extracellular annexin A5: functions of phosphatidylserine-binding and two-dimensional crystallization. *Biochim. Biophys. Acta*, 1783 (6), pp. 953–963.
29. Fadok V.A. (1992) Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol*, 148 (7), pp. 2207–2216.
30. Kenis H. (2006) Reutelingsperger Annexin A5 inhibits engulfment through internalization of PS-expressing cell membrane patches *Exp. Cell Res.*, 312 (6), pp. 719–726.
31. Munoz L.E. (2007) The influence on the immunomodulatory effects of dying and dead cells of Annexin V. *J. Leukoc. Biol.*, 81 (1), pp. 6–14.
32. Monceau V. (2004) Charlemagne Externalization of endogenous annexin A5 participates in apoptosis of rat cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.*, 64 (3), pp. 496–506.
33. Kenis H. (2004) Cell surface-expressed phosphatidylserine and annexin A5 open a novel portal of cell entry. *J. Biol. Chem.*, 279 (50), pp. 52623–52629.
34. (2012) *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis*. Vol. 2, Issue 2.

Подана/Submitted: 19.03.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: mahoneytatya@gmail.com

Бекетова Г.В.<sup>1</sup>, Волосовец А.П.<sup>2</sup>, Волосянко А.Б.<sup>3</sup>, Рейтмаер М.И.<sup>3</sup>, Иванишин Л.Я.<sup>3</sup>,  
Рейтмаер Я.М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>3</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

<sup>4</sup> Детская больница Надвирнянского района, Ивано-Франковск, Украина

Beketova G.<sup>1</sup>, Volosovets O.<sup>2</sup>, Volosyanko A.<sup>3</sup>, Raitmeyer M.<sup>3</sup>, Ivanyshyn L.<sup>3</sup>, Reitmaier Ya.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>4</sup> Children's Hospital of the Nadvirna district, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Номенклатура ювенильных артритов: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы)

Nomenclature of Juvenile Arthritis: Past, Present and Future  
(Literature Review)

---

### Резюме

---

Цель работы – на основании научных данных в историческом ракурсе проследить пути становления номенклатуры ювенильных артритов; выяснить причины ее постоянного совершенствования; проанализировать преимущества и недостатки ныне действующей классификации и диагностических критериев; показать их сильные и слабые стороны; выяснить ключевые принципы в создании будущей номенклатуры хронических артритов у детей.

С середины прошлого века не прекращаются дискуссии относительно распределения и диагностики ювенильных артритов. В прошлом существовали (и продолжают существовать) три названия этой большой и неоднородной группы заболеваний – «ювенильный ревматоидный артрит», «ювенильный хронический артрит», «ювенильный артрит». Существующая сегодня номенклатура объединяет семь внесенных в нее категорий артритов одним термином – «ювенильный идиопатический артрит». Основной целью ее создания была интеграция международных усилий по изучению самых распространенных суставных заболеваний детского возраста, а основным принципом – построение их взаимоисключающих категорий. Безусловно, это привело к значительному прогрессу во всестороннем изучении этого вопроса, однако с течением времени стало понятно: возникли существенные региональные различия в трактовке термина; категории ювенильного идиопатического артрита оказались неоднородными по генетическим, биологическим и фенотипическим признакам, их стало трудно дифференцировать; отсутствие в классификации некоторых, вполне специфических для детского возраста, нозологических единиц (ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного анкилозирующего спондилоартрита) привело к противоречиям с национальными протоколами оказания медико-социальной помощи; терапевтические подходы к ним оказались разными; несоответствие классификации хронических артритов у детей их классификации у взрослых усложнило процесс преемственности в переходном периоде.

Необходимость создания новой номенклатуры хронических артритов у детей очевидна. Остается открытым вопрос, на каких принципах она будет построена: будет ли новая попытка объединить все артриты одним термином; будет ли избран длительный и кропотливый путь прецизионной медицины на основании генетических и иммунобиологических особенностей каждой категории артрита отдельно; состоится ли синхронизация распределения ювенильных артритов по аналогии с классификацией суставных заболеваний у взрослых, или мировое научное сообщество все-таки изобретет какой-то новый вариант классификации?

**Ключевые слова:** номенклатура, ювенильный артрит, ювенильный хронический артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит.

---

### Abstract

---

The purpose of the work is on the base of scientific data in a historical perspective to trace the ways of formation of the nomenclature of juvenile arthritis; to find out the reasons for its continuous improvement; to analyze the advantages and disadvantages of the current classification and diagnostic criteria; to show their strengths and weaknesses; to find out the key principles in creating the future nomenclature of chronic arthritis in children.

Since the middle of the last century, discussions on the distribution and diagnosis of juvenile arthritis have continued. In the past, there were, and continue to be, three names for this large and heterogeneous group of diseases – juvenile rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, juvenile arthritis. The current nomenclature combines seven categories of arthritis included in one term – juvenile idiopathic arthritis. The main purpose of its creation was the integration of international efforts to study the most common joint diseases of childhood, and the main principle – the construction of their mutually exclusive categories. Of course, this has led to significant progress in the comprehensive study of this issue, but over time it became clear: there were significant regional differences in the interpretation of the term; categories of juvenile idiopathic arthritis were heterogeneous in genetic, biological and phenotypic characteristics and became difficult to differentiate; the absence in the classification of some, completely child-specific nosological units (juvenile rheumatoid arthritis, juvenile ankylosing spondylitis), led to inconsistencies with national protocols for medical and social care; therapeutic approaches to them were different; inconsistency in the classification of chronic arthritis in children and adults has complicated the process of heredity in the transition period.

The need to create a new nomenclature of chronic arthritis in children is obvious. The question remains: on what basis will it be created – will there be a new attempt to unite all types of arthritis in one term? The long and painstaking path of precision medicine will be chosen on the basis of genetic and immunobiological features of each category of arthritis separately; there will be a synchronization of the distribution of juvenile arthritis by analogy with the classification of joint diseases in adults. Will the world scientific community invent a new version of the classification?

**Keywords:** nomenclature, juvenile arthritis, juvenile chronic arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis.

---

С 1800 года – времени первой научной публикации А.Я. Ландре-Бове (A.J. Landré-Beauvais) о возможности возникновения хронических артритов в детском возрасте – и до сегодняшних дней не прекращаются дискуссии о создании простой, удобной номенклатуры этой большой неоднородной группы заболеваний [1, 2]. В современной научной литературе эта очень разная по своему этиопатогенезу, клиническим проявлениям, терапевтическим подходам и прогнозу патология встречается

под различными объединяющими названиями – «ювенильный ревматоидный артрит» (ЮРА), «ювенильный хронический артрит» (ЮХА), «ювенильный артрит» (ЮА), в последние два десятилетия превалирует международное название «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) [3, 4].

Исторически первым термином, который объединил почти все ЮА в одну группу, стал ЮРА: в клиническую практику в 1946 г. его ввели американские ученые Ж. Косс и Р. Бутс (J.A. Coss, R.H. Boots), акцентируя таким образом внимание на клинических отличиях этой болезни у детей и взрослых. Прошло несколько десятилетий, и в научной среде постепенно нарастало понимание значительной неоднородности ЮРА. Очень метко относительно ситуации, которая сложилась в то время, высказался руководитель и основатель первого в Европе научного отдела Совета медицинских исследований ревматизма в педиатрии (Таплой, Великобритания), известный детский ревматолог Е. Байвотерс (E. Buywaters): «Хронический юношеский полиартрит – это широкий термин, болезнь Стилла – исторический термин, ювенильный ревматоидный артрит – точный, но обманчивый термин» [5].

Впрочем, вплоть до 1977 г. на европейском и американском континентах практически вся хроническая суставная патология у детей имела единственное название – ЮРА. Однако в том же году были приняты сразу две классификации: первая – экспертами Подкомитета критериев ЮРА Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology, ACR), вторая – в Европе – экспертами Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR).

С номенклатурной точки зрения это были разные концептуальные подходы к распределению артритов именно по нозологическому взгляду на проблему. Принципиальная направленность классификации ACR заключалась в верификации только одного заболевания – ЮРА. Напротив, эксперты EULAR, учитывая накопленные научные данные о гетерогенности ЮРА и стремясь универсализировать номенклатуру всех ЮА, предусмотрели для них новое объединительное название – ЮХА. Оно включало и другие хронические артриты: системный, полиартикулярный и олигоартикулярный, ювенильный псориазический артрит (ЮПсА), ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС), а нозологическая единица ЮРА де-юре признавалась только в случае его серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ). Кроме этого, анализ классификаций и критериев ЮРА/ЮХА приводит к еще одному очевидному разногласию: диагноз ЮРА на начальных этапах заболевания должен ставиться только в том случае, когда врач абсолютно уверен в первично-ревматоидном характере заболевания, а диагноз ЮХА – пока не будет установлена его истинная нозологическая принадлежность.

В мировой практике для взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) общепринятыми являются критерии ACR 1987 г. Учитывая их определенную направленность на установление активного РА, в дальнейшем они были адаптированы и для использования в период ремиссии: такие признаки, как утренняя скованность, артрит не менее 3 суставных групп, ревматоидные узелки и положительный РФ, стали учитываться в анамнезе, а полиартрит кистей – не только при констатации в них признаков воспалительного процесса в режиме реального

времени, но и в случае ранее возникших физических деформаций или дефигураций. Важно и то, что указанные рекомендации до сих пор предусматривают возможность серонегативного течения РА, что полностью подтверждается уже накопленным клиническим опытом. В современных условиях, учитывая увеличение возрастного ценза у детей до 18 лет (в США при этом заболевании – до 21 года), критерии ACR стали актуальными в педиатрии и могут успешно применяться при диагностике полиартикулярных вариантов ЮРА.

В свою очередь, полное использование диагностических критериев ACR в детской ревматологии ограничено. С одной точки зрения, оно принципиально возможно только в подростковом возрасте, когда клиническое течение ЮРА напоминает таковой у взрослых, а с другой – их специфичность при так называемых ранних артритах не превышает 26–47%. Это приводит к запоздалой диагностике и назначению базисного противоревматического лечения уже при возникших необратимых изменениях в суставах [6, 7].

Последнее стало важнейшей предпосылкой к совместному американо-европейскому (ACR/EULAR, 2010) пересмотру классификационных критериев РА. На первый взгляд эти критерии выглядят как диагностические, однако рабочая группа намеренно обозначила их как «критерии классификации». Принципиальное значение такой формулировки заключается в установлении жесткого отбора лиц, имеющих недифференцированный устойчивый и/или эрозивный артрит/синовит, и имело целью улучшить раннюю диагностику именно ревматоидного поражения суставов. Кроме того, эксперты отметили не только важность оценки типичных клинических проявлений и лабораторных показателей на момент осмотра, но и их медицински задокументированное наличие в прошлом [6]. Вместе с тем существует мнение, о том, что, наряду с повышением чувствительности указанных усовершенствований, произошло снижение их специфичности, что и стало их определенным недостатком при дифференцировке дебютного этапа РА от артритов другого этиопатогенеза.

В настоящее время в научных кругах и в практической ревматологии многих стран мира существует универсальный подход к номенклатуре и диагностике ЮА. Они были предложены Международной лигой против ревматизма (The International League Against Rheumatism, ILAR). Именно эта научная организация в 1994 г. ввела термин «ювенильный идиопатический артрит» [6] – название, классификация, критерии включения и исключения семи существующих современных категорий ЮИА сначала были обсуждены на заседании постоянного комитета по педиатрической ревматологии в 1997 г. в г. Дурбан и с некоторыми уточнениями окончательно приняты в г. Эдмонтон в 2001 г. [8].

Основной идеей создания новой классификации стало объединение всех артритов у детей до 16 лет и продолжительностью более 6 недель в одну нозологическую единицу; главной мотивацией – сгруппировать клинически разные заболевания в отдельные родственные единицы с целью содействия более целенаправленным и совместимым международным исследованиям; определяющим диагностическим принципом – учет количества пораженных суставов и внесуставных проявлений болезни [8, 9].

Следует заметить, что к этому времени в мире существовали две доминирующие школы детской ревматологии – американская и европейская. В силу различных номенклатурных и классификационных взглядов на одну и ту же патологию (например, ЮРА) или вообще на всю группу хронических заболеваний суставов у детей коммуникативные научные связи были весьма осложнены, что и стало решающим фактором в принятии решения ILAR. Таким образом, предложенные нововведения были рассчитаны на унификацию целевых международных исследований, а не на клиническое применение, на что указывали даже ведущие инициаторы этой новации [9]. Дальнейшее развитие событий абсолютно точно подтвердило эти слова: уже 20 лет как они стали своеобразным прологом к еще более масштабным и разноплановым дискуссиям. Их сущность в основном заключается в выяснении глобальных вопросов: введение термина ЮИА, его классификации и отдельных диагностических критериев – это шаг вперед или шаг назад; в этом есть нечто более положительное или более отрицательное; если менять номенклатуру ЮА, то на каких основаниях; что должно стать ее опорой – генетика, биомаркеры, лабораторные показатели, клиника или варианты прогрессирования болезни [2, 10–15]?

С одной стороны, номенклатура ЮИА на то время имела неоспоримые преимущества:

- значительно упростился подход к диагностике ЮА [16];
- в каждой из предлагаемых классификационных категорий представлены критерии включения и исключения, что, безусловно, способствовало совершенствованию дифференциальной диагностики [8];
- в мировых научных кругах стало возможным обмениваться унифицированной медицинской информацией, что привело к созданию достаточно крупных реестров численности больных и соответствующих баз данных;
- номенклатура обеспечила более действенный мультидисциплинарный подход к диагностике суставных заболеваний, усовершенствовала тактику и стратегию ведения пациентов, реально помогла добиться улучшения качества их жизни и снизить уровень инвалидности в ближайшей и среднесрочной перспективе [17];
- в конечном счете международная поддержка привела к лучшему пониманию иммунобиологических и генетических основ хронических артритов у детей [18].

С другой стороны, возникло немало проблем:

- ЮИА объединяет слишком гетерогенные по этиопатологическим механизмам развития группы артритов: они имеют различные подходы к диагностике, лечению, мониторингу болезни и, что немало важно, неодинаковые течение и прогноз [19]. Как следствие, внесенные классификационные группы (категории) могут перекрываться или во многих практических (да и научных) аспектах быть весьма неоднозначными. Например, распределение пациентов на группы по количеству пораженных суставов не соответствует одной определенной классификационной группе [20], а артриты, связанные с энтезитом, в дебюте болезни могут соответствовать иной группе артритов, которые по классификации относятся к артритам с диагностическими критериями более одной категории (например, ЮПсА) [21]



или не отвечать ни одной из приведенных категорий (например, ЮСА) [22]. Следует заметить, что классификация ЮИА вообще не предусматривает названия ЮСА, поэтому это вполне самостоятельное во «взрослой» ревматологической практике заболевание чаще всего классифицируют как другие артриты. Частично это касается и еще одного подмножества ЮИА – энтезит-ассоциированных артритов (ЭАА), которые на начальных этапах заболевания имеют почти общие признаки с периферическим ЮСА и ЮПсА, особенно при отсутствии характерной сыпи, воспалительного заболевания кишечника и четких анамнестических данных о псориазе у близких родственников [23]. Кроме того, жесткое диагностическое ограничение дебютной продолжительности ЮИА до 6 недель нередко приводит к тому, что с течением времени происходит окончательное распознавание этиопатогенетической причины воспаления суставов и в результате этого часто происходит его дальнейшая нозологическая трансформация;

- внедрение понятия ЮИА снижает эффективность дифференциальной диагностики «ранних» артритов, что неизбежно сказывается на корректном выборе базисного противовоспалительного лечения (БПВЛ), а отсюда – и на конечном прогнозе [24];
- полное введение термина ЮИА в практическую медицину некоторых стран (в т. ч. Украины) на сегодняшний день проблематично из-за его несоответствия МКБ-10 и национальному законодательству [25];
- различия в классификации хронических артритов у взрослых и детей привели к существенным проблемам корректной медико-социальной преемственности в переходном периоде с «детской» во «взрослую» практическую ревматологию [18, 25–27].

Определенные противоречия внутри номенклатуры ЮИА стали причиной того, что в последние 20 лет даже его эпидемиологию установить крайне сложно. Как следствие, оценка реальной заболеваемости определенными нозологическими категориями ЮА стала практически невозможной. Ярким свидетельством этого является результат систематического обзора научной литературы, совершенного группой французских ученых в 2014 г. [27]. Проанализировав 44 европейские статьи, посвященные эпидемиологии ЮИА, они получили довольно неожиданный результат: удалось зафиксировать только факт преобладания заболеваемости у девушек и более частое развитие олигоартикулярной формы болезни, а показатели заболеваемости и распространенности крайне различались и составили соответственно 1,6–23 и 3,8–400 на 100 000 детей. Становится очевидным, что столь существенные различия могут быть объяснены исключительно неодинаковыми методологическими подходами и трактовками номенклатуры ЮА. К аналогичному выводу пришел Е. Клоче (J. Klotsche) – специалист Немецкого исследовательского центра ревматизма (г. Берлин, Германия) и Института социальной медицины, эпидемиологии и экономики здравоохранения (Шарите, г. Берлин, Германия), который на основании вышеуказанной публикации и более масштабного международного изучения эпидемиологии ЮИА, обнаруженного группой авторитетных детских ревматологов совместно с экспертами Международной организации испытаний в детской ревматологии (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) [28],

прямо указывает, что опубликованные данные трудно сравнить из-за неоднородности заболевания и существующих национальных различий в установлении диагноза [29]. По-видимому, только будущие исследования с применением более жестких стандартизированных критериев диагностики каждого конкретного вида ЮА, в т. ч. не включенных в действующую классификацию ILAR (ЮРА и ЮСА), могут показать более точную согласованность результатов.

На наш взгляд, в этом смысле представляются важными как минимум три составляющие:

1. ЮИА – диагноз исключения по сути. Неоднозначность его критериев и некоторая оторванность от реальной практической детской ревматологии (нужно подчеркнуть – именно практической) служат в последние годы объектом весьма серьезных критических замечаний, которые сами по себе реально разрушают собственно его исходное положение – создание гомогенных клинических групп [2, 11, 18]. По всей вероятности, уже в ближайшее время будет предложена новая номенклатурная и классификационная платформа диагностики ЮА [11], которая будет сочетать все наилучшие достижения ACR, EULAR и ILAR.
2. Создание новой, универсально-унифицированной, удобной для ученых, практических врачей и организаторов системы здравоохранения классификации и диагностических критериев ЮА выглядит довольно проблематично: тяжело совместить мало совмещаемое – слишком уж неоднородна по патогенезу и разнообразна по клинике группа этих заболеваний. Для решения этой проблемы в настоящее время предлагается сразу несколько опорных принципов создания будущей номенклатуры: в качестве ее основы чаще всего рассматриваются возможности использовать накопленные научные данные о биологической, генетической и фенотипической природе заболевания [11, 14, 15, 29–31], однако как решится этот вопрос – пока неизвестно.
3. Еще одним важным предложением ученых по усовершенствованию номенклатуры ЮА является ее синхронизация с номенклатурой хронических артритов у взрослых. Предпосылкой к этому является их клиническая, генетическая и фенотипическая схожесть, хотя «педиатрические» и «взрослые» ревматологи исторически всегда рассматривали классификацию этих заболеваний отдельно [18, 32, 33]. Безусловно, такая гармонизация помогла бы решить многие вопросы, в том числе один из самых болезненных – вопрос корректной преемственности терминов и создания единых унифицированных подходов к дальнейшей тактике ведения больных детей во взрослом возрасте. Тем не менее современные научные данные о возможности создания объединенной классификации являются весьма неоднозначными. Например, подавляющее большинство пациентов с ЮИА, зарегистрированных в португальском реестре ревматических болезней, старше 18 лет и длительностью заболевания более 5 лет в целом соответствовали критериям классификации ревматических болезней у взрослых. Они также имели более активное течение болезни и стойкие функциональные нарушения, а «раннее» начало артрита (имеется в виду дошкольный возраст) предусматривало

его большую тяжесть течения в сравнении с пациентами, заболевшими после достижения 18 лет [34]. В то же время современная номенклатура ЮИА может касаться сразу нескольких фенотипов ЮИА, которые могут ограничиваться только детским возрастом, – прежде всего речь идет о хроническом артрите, возникающем у девочек до 6 лет, который характеризуется асимметричным поражением суставов нижних конечностей, высоким риском возникновения глазных осложнений и наличием антинуклеарных антител (АНА). Ситуацию осложняет также то, что сразу четыре подгруппы ЮИА могут дебютировать подобным образом: устойчивый олигоартрит, расширенный олигоартрит, полиартрит и псориатический артрит [10, 20], хотя не все ученые согласны с этим и считают, что АНА-положительный артрит соответствует только одной категории болезни [33]. К иным фенотипам хронического артрита у детей, которые могут быть присущи только детям, некоторые ученые относят также олигоарткулярный и отдельные варианты полиарткулярного ЮИА без РФ [3].

В этом контексте несколько иначе выглядит ситуация с такой нозологической единицей, как «системный ЮИА». С одной стороны, это заболевание входит во все вышеупомянутые классификации ЮА, а его клиничко-лабораторный аналог в зрелом возрасте выделен в особую форму – болезнь Стилла у взрослых, что указывает на их генетически детерминированное родство. С другой стороны, в отличие от ревматоидных артритов всех возрастных категорий, по иммуноопосредованным механизмам развития эта патология относится к аутовоспалительным, а не к аутоиммунным [26], что, собственно, позволяет сделать абсолютно обоснованное предположение о ее полной аутентичности, да и вообще о возможности выведения ее из группы ЮИА или РА [35].

Следует отметить, что указанные результаты исследования были недостаточно рандомизированы, стратифицированы и не имели большого количества выборки. Очевидно, что вопрос о применении классификационных категорий артритов у детей и взрослых изучен недостаточно и требует единого международного подхода, учитывая связанную с этим необходимость мультицентровости дальнейших масштабных и более прицельных исследований.

В этом контексте проблема создания единой унифицированной классификации широко обсуждается как за рубежом, так и в Украине. Еще в 2000 г., после принятия классификации в Дурбане (1997), доктор медицины отдела ревматологии Бирмингемской больницы Д. МакДонах (J. McDonagh) и соавторы отмечали, что программы переходного периода должны соответствовать особенностям возрастного развития, целостного соответствия услуг здравоохранения и образования с учетом социально-экономического статуса больных детей [36].

Последний тезис касается преимущественно отсутствия термина «идиопатический артрит» во «взрослой» ревматологии. Как следствие, у большинства больных детей по достижении ими 18-летнего возраста возникают определенные трудности с медико-социальной адаптацией, причем это касается практически всех стран мира. В этом смысле наибольшего внимания заслуживает отсутствие нескольких важных факторов в едином подходе к трактовке ЮИА в переходном периоде. К наиболее существенным следует отнести имеющиеся разногласия

в оценке активности заболевания; отсутствие конкретных рекомендаций по дальнейшему лечению таких пациентов; дефицит, а то и банальное отсутствие специалистов, которые одинаково хорошо были бы знакомы с особенностями течения хронических артритов во всех возрастных категориях и зависимых от этого отличий направленности и частоты потенциальных осложнений [25, 37–42]. Учитывая это обстоятельство, в 2017 г. уже упоминавшаяся организация PRINTO совместно с Европейским обществом по детской и подростковой ревматологии (Paediatric Rheumatology European Society, PRES) опубликовала консенсусные рекомендации, стандарты и основные показатели качества по предоставлению медицинских услуг в переходном периоде [40]. Они не имеют принципа обязательности их выполнения отдельными странами и, разумеется, требуют усовершенствования, принимая во внимание особенности национальных систем здравоохранения. По мнению авторов этой статьи, одним из недостатков этого документа является также отсутствие критериев дифференцированного подхода к молодым людям, больным различными категориями ЮИА, что, безусловно, требует стандартизированных рекомендаций по каждому конкретному случаю артрита и назначения индивидуализированного лечения.

Проблемным местом номенклатуры ЮИА является и отсутствие в ней некоторых нозологических единиц ЮА, прежде всего ЮРА и ЮАС. Давно известно, что эти заболевания свойственны детскому возрасту и могут дебютировать очень рано – в период первых 3 лет жизни. Особенно это касается весьма распространенной в этой популяции ревматоидной болезни. Несмотря на несоответствие классификационным критериям ЮИА термина ЮРА, некоторые специалисты отмечают реальное присутствие в них по крайней мере четырех его вариантов [43]. Иными словами, отказ от названия заболевания абсолютно не означает факта отсутствия самого заболевания [44]. Этот тезис косвенно подтверждается рядом когортных исследований, проведенных с целью выяснения направленности эволюции ЮИА у взрослых: показано, что с очень небольшим расхождением почти в половине случаев первичным диагнозом становился РА [3, 33, 45]. На сегодня также установлено, что дети, серопозитивные по РФ и антителам к циклическому цитрулированному пептиду (АЦЦП), во взрослом возрасте предсказуемо имеют более тяжелое течение болезни с высокой склонностью к эрозии хрящей и требуют особого мониторинга активности и адекватного «агрессивного» лечения. В контексте последнего следует заметить: важно дифференцировать РА, возникший в детстве, и РА с началом в зрелом возрасте, поскольку рекомендации по их лечению различаются [46]. В отдельных случаях нужно принимать во внимание также рекомендации международной организации PRINTO, эксперты которой предлагают использовать термин ЮРА у детей до 16 лет с длительностью артрита продолжительностью более 3 месяцев при условии одновременного наличия как минимум двух из следующих пяти критериев: симметричного полиартрита с поражением суставов верхних и нижних конечностей; вовлечения в патологический процесс суставов кистей с характерными деформациями (ревматоидная кисть); ревматоидных узелков и положительного РФ.

Несмотря на то что в последние годы в научных публикациях все чаще применяется обобщающее название «ювенильный идиопатический артрит», существующие законодательные, медико-социальные и чисто технические трудности, такие, например, как государственная официальная статистика, привели к тому, что во многих странах мира в повседневной клинической практике продолжают использоваться традиционные там термины: в США – ЮИА и ЮРА, в Европе – ЮИА и ЮХА, в Украине – ЮА, ЮРА и ЮИА.

В Украине детские ревматологи с успехом продолжают использовать Восточно-Европейские диагностические критерии ЮРА [25]. По сравнению с номенклатурой ACR/EULAR (2010) они, как и критерии ACR, направлены на диагностику только одного заболевания и не учитывают другие ЮА, как это прописано в классификациях ILAR и EULAR. Кроме того, в них включены специфические рентгенологические признаки болезни и характерные данные биопсии, что, безусловно, добавляет им большей специфичности. Они также предусматривают ревматоидные поражения глаз, такие как передний увеит, иридоциклит или лентовидная дегенерация роговицы. Следует заметить, что о возможности поражения глаз у больных ЮХА/ЮИА в номенклатурах EULAR и ILAR вообще никак не упоминается. Конечно, в настоящее время хорошо известно, что указанные осложнения со стороны глаз возможны и при других ЮА (ЕАА, ЮПсА, ЮСА – особенно у носителей HLA-B\*27), а также при ряде других заболеваний соединительной ткани, в клинической картине которых может присутствовать суставной синдром (болезнь Бехчета, системная красная волчанка и др.) [48, 49]. Как следствие, этот диагностический критерий представляется не таким уж и специфическим для ЮРА. Впрочем, остается неизвестным, принес он больше пользы или вреда. Во всяком случае сочетанное поражение глаз и суставов практически всегда побуждает клиницистов к более пристальной дифференциальной диагностике и, конечно, приводит к более корректному и раннему диагнозу.

Отдельно следует отметить: диагноз ЮРА как нозологическая единица внесен в практическую систему здравоохранения приказом Министерства здравоохранения Украины № 832 от 22.10.2012 [50]. Его распространенность на территории Украины в последние годы стойко удерживается в пределах 0,3–0,4 на 1000 детского населения, а заболеваемость – 0,07–0,09 [47]. В контексте последнего отметим: в нынешней ситуации, наверное, следует обратить внимание на комментарий доктора медицинских наук, профессора Т.В. Марушко, которая отмечает, что, принимая во внимание отсутствие в МКБ-10 термина «ювенильный идиопатический артрит», нужно воздержаться от его широкого использования в повседневной профессиональной деятельности и применять его в научных исследованиях и зарубежных публикациях, а для внутригосударственной статистической отчетности использовать термин ЮРА (M.08.0) [25].

Таким образом, считаем нужным отметить еще раз: номенклатура имеет большое значение. Именно она определяет, какие протоколы диагностики и лечения следует использовать; каким алгоритмом нужно руководствоваться для мониторинга активности болезни; как корректно определять эффективность терапевтического воздействия и

своевременно выявлять осложнения и возможные побочные действия лекарственных средств; каким образом предвидеть прогноз и влиять на него; как она будет способствовать скоординированной работе практических врачей и организаторов здравоохранения в переходном возрасте. К сожалению, действующая международная классификация ILAR в большинстве случаев не дает возможности сделать это в полном объеме.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость создания новой номенклатуры хронических артритов у детей очевидна. Остается открытым вопрос, на каких принципах она будет создана: будет ли новая попытка объединить все артриты одним термином; будет ли избран длительный и кропотливый путь прецизионной медицины на основании генетических и иммунобиологических особенностей каждой категории артрита отдельно; состоится ли синхронизация распределения ювенильных артритов по аналогии с классификацией суставных заболеваний у взрослых, или мировое научное сообщество все-таки изобретет какой-то новый вариант классификации?

Перспективы дальнейших исследований заключаются в последующем более глубоком изучении фенотипических, генетических и биологических профилей каждой из известных на сегодня групп (категорий, форм, вариантов) ЮА, что, впрочем, и позволит установить базовую платформу для создания новой, желателно негромоздкой, понятной для клиницистов и ученых номенклатуры этой достаточно гетерогенной и сложной патологии.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн – Волосовец А.П., Волосьянко А.Б.; сбор материала и анализ – Рейтмаер М.И., Иванишин Л.Я., Рейтмаер Я.М.; написание текста – Рейтмаер М.И.; редактирование – Бекетова Г.В., Волосовец А.П., Волосьянко А.Б.

**Authors' contribution:** concept and design – Volosovets O., Volosyanko A.; material collection and analysis – Raitmeyer M., Ivanyshyn L., Reitmaier Ya.; text writing – Raitmeyer M.; editing – Beketova G., Volosovets O., Volosyanko A.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boyko Y.E. (2017) Vidminnosti v nomenklaturi ta terminolohiyi potrebuyut' uvahy pry interpretatsiyi medychnoyi literatury [Differences in nomenclature and terminology need to be taken into account when interpreting the medical literature]. *Ukrayins'kyi kardiolozhichnyy zhurnal*, no 67 (1). Available at: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/9845/nomenklatura-ta-klasifikaciya-yuvenilnogo-idiopaticnogo-artritu>.
2. Beukelman T., Nigrovic P.A. (2019) Juvenile Idiopathic Arthritis: An Idea Whose Time Has Gone? *Journal Rheumatology*, no 46 (2), pp. 124–126. Available at: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180922>.
3. Feger D.M., Longson N., Dodanwala H., Ostrov B.E., Olsen N.J., June R.R. (2019) Comparison of Adults With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis to Adults With Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Analysis of Clinical Features and Medication Use. *Journal Clinical Rheumatology*, no 5 (4), pp. 163–170. Available at: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000819>.

4. McDougall C., Hurd K., Barnabe C. (2017) Systematic review of rheumatic disease epidemiology in the indigenous populations of Canada, the United States, Australia, and New Zealand. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, no 46 (5), pp. 675–686. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.10.010>.
5. Bywaters E.G. (1967) Heberden oration, 1966. Categorization in medicine: a survey of Still's disease. *Annals of The Rheumatic Diseases*, no 26 (3), pp. 185–193. doi: 10.1136/ard.26.3.185.
6. Aletaha D., Neogi T., Alan J., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham III C.O., Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., Combe B., Costenbader K.H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J.M.W., Huizinga K., Tom W.J., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T.K., Laing T., Mease P., Ménard H.A., Moreland Naden L.W., Pincus T., Smolen J.S., Stanislaswska Biernat E., Symmons D., Tak P.P., Upchurch K.S., Vencovsky J., Wolfe F., Hawker G. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatology*, no 62 (9), pp. 2569–2581. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27584>.
7. Rosa J.E., García M.V., Luissi A., Pierini F., Sabelli M., Mollerach F., Soriano E.R. (2020) Rheumatoid Arthritis Patient's Journey. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, no 26 (7S), pp. 148–152. Available at: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001196>.
8. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A.M., Suarez-Almazor M.E., Woo P. & International League of Associations for Rheumatology (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, no 31 (2), pp. 390–392. Available at: <https://www.jrheum.org/content/31/2/390.long> PMID: 14760812.
9. Southwood T.R. (1997) Classifying childhood arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, no 56 (2), pp. 79–81. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.2.79>.
10. Guillaume-Czitrom S., Sibilia J., Nardal E.B. (2017) Growing up with chronic arthritis: the confusing matter of classification. *Rheumatic & Musculoskeletal Disease Open*, 3(e000417), pp. 1–3. Available at: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000417>.
11. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W., Burgos-Vargas R., Cuttica R., Ilowite N.T., Khubchandani R., Ronald M., Laxer R.R., Lovell D.J., Petty R.E., Wallace C.A., Wulffraat N.M., Pistorio A., Ruperto N. and for the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) (2019) Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *The Journal of Rheumatology*, no 46 (2), pp. 190–197. Available at: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>.
12. McCann L.J., Hedrich C.M. (2021) Is it time to re-think juvenile-onset Rheumatic and Musculoskeletal Diseases? – First steps towards individualised treatments to meet agreed targets. *Clinical Immunology*, no 223. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108647>.
13. Mars V., Swart J.F., Giancane G., De Roock S., Estmann A., Jelusic M., Ruzafa E.M., de Inocencio J., Vojinovi E., Remesal A., Laday M., Cimaz R., Cochino A.V., Calvo Harjacek I.M., Wulffraat N., Ruperto N. (2019) AB1072B The consequences of the provisional paediatric rheumatology international trials organization juvenile idiopathic arthritis classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*, no 78 (2). Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.1958>.
14. Rosenberg A.M. (2020) Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clinical Immunology*, no 211, 108298. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108298>.
15. Rumsey D.G., Laxer R.M. (2020) The Challenges and Opportunities of Classifying Childhood Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, no 22 (4). Available at: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-0880-3>.
16. Merino R., de Inocencio J., García-Consuegra J. (2005) Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). *The Journal of Rheumatology*, no 32 (3), pp. 559–561. Available at: <https://www.jrheum.org/content/32/3/559.long>.
17. Boothby J., Coffman S., Turnbull T. (2017) Successful Interprofessional Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, no 16 (2), pp. 55–60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413638/#> PMID: 30881239; PMCID: PMC6413638.
18. Nigrovic P.A., Raychaudhuri S., Thompson S.D. (2018) Review: genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis Rheumatology*, no 70 (1), pp. 7–17. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.40350>.
19. Beukelman T., Anink J., Berntson L., Duffy C., Ellis J.A., Glerup M., Guzman J., Horneff G., Kearsley-Fleet L., Klein A., Klotsche J., Magnusson B., Minden K., Munro J.E., Niewerth M., Nardal E., Ruperto N., Santos M.J., Schanberg L.E., Thomson W., van Suijlekom-Smit L., Wulffraat N., Hyrich K. (2017) A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities. *Pediatric Rheumatology*, no 15, p. 31. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0161-5>.
20. Martini A. (2003) Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous entities in juvenile idiopathic arthritis? *The Journal of Rheumatology*, no 30, pp. 1900–1903. Available at: <https://www.jrheum.org/content/30/9/1900.short>.
21. Katsicas M.M., Russo R. (2016) Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatric Rheumatology*, no 14, p. 17. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0076-6>.
22. Maniscalco V., Marrani E., Lamot L., Lionetti P., Simonini G. (2020) The conundrum of juvenile spondyloarthritis classification: Many names for a single disease? Lesson learned from an instructive clinical case. *International Journal Rheumatic Diseases*, no 23, pp. 1248–1251. Available at: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13922>.
23. Gmuca S., Xiao R., Brandon T., Pagnini I., Wright T.B., Beukelman T., Morgan E.M., Weiss P.F. (2017) Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Research & Therapy*, no 19 (84). Available at: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1297-x>.
24. Vonkeman H.E., van de Laar Mart A.F.J. (2013) The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, no 25 (3), pp. 354–359. Available at: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835f6928>.
25. Marushko T.V. (2011) Yuvenil'nyy revmatoyidnyy artryt v praktysi likarya-pediatra [Juvenile rheumatoid arthritis in the practice of a pediatrician]. *Zdorov'ya Ukrainy, Tematychnyy nomer*, no 26–28. Available at: [http://www.health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2011\\_pediatr\\_3/26-28.pdf](http://www.health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_pediatr_3/26-28.pdf).
26. Nigrovic P.A., Martínez-Bonet M., Thompson S.D. (2019) Implications of juvenile idiopathic arthritis genetic risk variants for disease pathogenesis and classification. *Current Opinion in Rheumatology*, no 31 (5), pp. 401–410. Available at: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000637>.
27. Thierry S., Fautrel B., Lemelle I., Guillemin F. (2014) Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*, no 81 (2), pp. 112–117. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>.
28. Consolaro A., Giancane G., Alongi A., Dijkhuizen E.H.P., Aggarwal A., Al-Mayouf S.M., Bovis F., De Inocencio J., Demirkaya E., Flato B., Foell D., Garay S.M., Lazar C., Lovell D.J., Montobbio C., PaiviMiettunen P., Mihaylova D., SusanNielsen S., Orban I., Rumba-Rozenfelde I., Magalhães C.S., Shafae N., Susic G., Trachana M., Wulffraat N., Pistorio A., Martini A., Ruperto N., Ravelli A., for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (2019) Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, no 3 (4), pp. 255–263. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30027-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30027-6).
29. Klotsche J. (2019) A global perspective on juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet Child & Adolescent Health*, no 3 (4), pp. 204–206. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30027-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30027-6).
30. Nigrovic P.A., Colbert R.A., Holers V.M., Ozen S., Ruperto N., Thompson S.D., Wedderburn L.R., Yeung L.R.M. & Martini A. (2021) Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature. *Nature Reviews Rheumatology*, no 17, pp. 257–269. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00590-6>.

31. Ringold S, Angeles-Han S.T, Beukelman T, Lovell D, Cuello C.A, Becker M.L, Colbert R.A, Feldman B.M, Ferguson P.J, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic P.A, Ombrello M.J, Passo M.H, Stoll M.L, Rabinovich C.E, Schneider R, Halaybar O, Hays K, Reston J. (2019) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis care & research*, no 71 (6), pp. 717–734. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.23870>.
32. Rezaei E, Hogan D, Trost B, Kuslik AJ, Boire G, Cabral D.A, Campillo S, Chédeville G, Chetaille A-L, Dancey P, Duffy C, Duffy K.W, Eng S.W.M, Gordon J, Guzman J, Houghton K, Huber A.M, Jurencak R, Lang B, Laxer R.M, Morishita K, Oen K.O, Petty R.E, Ramsey S.E, Scherer S.W, Scuccimarr R, Spiegel L, Stringer E, Taylor-Gjevrev R.M, Tse S.M.L, Tucker L.B, Turvey S.E, Tupper S, Wintle R.F, Yeung R.S.M, Rosenberg A.M. for the BBOP Study Group (2020) Associations of clinical and inflammatory biomarker clusters with juvenile idiopathic arthritis categories. *Rheumatology*, no 59 (5), pp. 1066–1075. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez382>.
33. Oliveira-Ramos F, Eusébio M, Martins F, Mourão A.F, Furtado C, Campanilho-Marques R, Cordeiro I, Ferreira J, Cerqueira M, Figueira R, Brito I, Canhão H, Santos M.J, Melo-Gomes J.A, Fonseca J.E. (2016) Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD open*, no 2 (2), e000304. Available at: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000304>.
34. Glerup M, Herlin T, Twilt M. (2017) Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*, no 36, pp. 671–676. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3540-x>.
35. Ombrello M.J, Arthur V.L, Remmers E.F, Hinks A, Tachmazidou I, Grom A.A, Foell D, Martini A, Gattorno M, Özen S, Prahalad S, Zeft A.S, Bohnsack J.F, Ilowite N.T, Mellins E.D, Russo R, Len C, Hilario M.O.E, Oliveira S, Yeung R.S.M, Rosenberg A.M, Wedderburn L.R, Anton J, Haas J-P, Rosen-Wolf A, Minden K, Tenbrock K, Demirkaya E, Cobb J, Baskin E, Signa S, Shuldiner E, Duerr R.H, Achkar J-P, Kamboh M.J, Kaufman K.M, Kottyan L.C, Pinto D, Scherer S.W, Alarcón-Riquelme M.E, Docampo E, Estivill X, Gül A, British Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) Study Group, Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) Study Group, Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS) Group, Randomized Placebo Phase Study of Rilonacept in sJIA (RAPPORT) Investigators, Sparks-Childhood Arthritis Response to Medication Study (CHARMS) Group, Biologically Based Outcome Predictors in JIA (BBOP) Group, Langefeld C.D, Thompson S, Zeggini E, Kastner D.L, Woo P, Thomson W. (2017) Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Annals of the Rheumatic Diseases*, no 76, pp. 906–913. Available at: <https://ard.bmj.com/content/76/5/906>.
36. McDonagh J.E, Southwood T.R, Ryder C.A.J. (2000) Bridging the gap in rheumatology. *Annals of The Rheumatic Diseases*, no 59, pp. 86–93. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.2.86>.
37. Mannion M.L, Xie F, Baddley J, Chen L, Curtis J.R, Saag K, Zhang J, Beukelman T. (2016) Analysis of health care claims during the peri-transfer stage of transition from pediatric to adult care among juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatric rheumatology online journal*, no 14 (1), p. 49. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0107-3>.
38. Debrach A, Beaumel A, Rougelot A., Larbre J-P, Couret M., Coury F. (2017) AB0945 Cohort study of 112 patients with juvenile idiopathic arthritis during transition from pediatric to adult care. *Annals of the Rheumatic Diseases*, no 76, pp. 1385–1386. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.6205>.
39. Rose K, Tanjinatus O, Etienne E.B. (2021) The Term "Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)" is Misleading. It Will not be Sufficient to Just Replace this Term. *Pharmaceutical medicine, Advance online publication*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00379-8>.
40. Foster H.E, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh J.E, Kamphuis S, Berggren K, van Pelt P, Wouters C, Waite-Jones J, Tattersall R, Wyllie R, Stones S.R, Martini A, Constantin T, Schalm S, Fidanci B, Erer B, Demirkaya E, Özen S, Carmona L. (2017) EULAR/PreS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, no 76 (4), pp. 639–646. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210112>.
41. Clemente D, Leon L, Foster H, Carmona L, Minden K. (2017) Transitional care for rheumatic conditions in Europe: current clinical practice and available resources. *Pediatric Rheumatology*, no 15, p. 49. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0179-8>.
42. Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F. (2018) Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clinical and Experimental Rheumatology*, no 36 (6), pp. 1086–1094. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29652654/>.
43. Khodra B, Stevens A, Ferucci E.D. (2020) Prevalence of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Alaska Native Population. *Arthritis Care & Research*, no 72 (8), pp. 1152–1158. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.23997>.
44. McDonagh J.E, Viner R.M. (2006) Lost in transition? Between paediatric and adult services. *BMJ*, no 332, pp. 435–436. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7539.435>.
45. Sur L.M, Gaga R, Duca E, Sur G., Lupan I, Sur D, Samasca G., Lazea C., Lazar C. (2021) Different Chronic Disorders That Fall within the Term Juvenile Idiopathic Arthritis. *Life*, no 11, p. 398. Available at: <https://doi.org/10.3390/life11050398>.
46. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr., Akl E.A., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Vaysbrot E., McNaughton C., Osani M., Shmerling R.H., Curtis J.R., Furst D.E., Parks D., Kavanagh A., O'Dell J., King C., Leong A., Matteson E.L., Schousboe J.T., Drevlow B., Ginsberg S., Grober J., St.Clair E.W., Tindall E., Miller A.S., McAlindon T. (2016) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, no 68, pp. 1–26. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.39480>.
47. Volosovets' O.P. (2015) Stan nadannya medychnoyi dopomohy dityam iz kardiorevmatolohichnoy patolohiyeyu [The state of medical care for children with cardioreumatological pathology]. *Zdorov'e rebenka*, no 5 (65), pp. 125–135. Available at: [http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/1817/1/Zd\\_2015\\_5\\_21.pdf](http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/1817/1/Zd_2015_5_21.pdf).
48. Castagna I, Roszkowska A.M, Alessandrello F, Oliverio G.W, Tumminello G, Gallizzi R, Conti G, Aragona P. (2020) Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective analysis from a centre of South Italy. *International Ophthalmology*, no 40, pp. 335–342. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01184-8>.
49. Rosenbaum J.T, Asquith M. (2018) The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nature Reviews Rheumatology*, no 14, pp. 704–713. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0097-2>.
50. Ministry of Health of Ukraine (2012) *Pro zatverdzhennya Unifikovanoho klinichnoho protokolu medychnoyi dopomohy dityam, khvorym na yuvenil'nyy artryt. Nakaz vid 22.10.2012 r. № 832* [About the statement of the Unified clinical protocol of medical care to children with juvenile arthritis. Order dated 22.10.2012 № 832]. Available at: [https://zakononline.com.ua/documents/show/10186\\_\\_\\_10186](https://zakononline.com.ua/documents/show/10186___10186).

Подана/Submitted: 11.09.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: volosovec@ukr.net, avolosyanko@yahoo.com, reitmayerm@gmail.com, lesyai76@gmail.com



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.014>  
 УДК 616-053.2:616.2-002.6-039.35-085

Колоскова Е.К.<sup>1</sup>, Косаковский А.Л.<sup>2</sup>, Белоус Т.М.<sup>1</sup>, Косаковская И.А.<sup>2</sup>, Теслицкий А.К.<sup>3</sup>,  
 Романчук Л.И.<sup>1</sup>, Ткачук Р.В.<sup>1,3</sup>, Шатец В.А.<sup>5</sup>, Бредун О.Ю.<sup>2</sup>, Шух Л.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

<sup>2</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

<sup>3</sup> Черновицкая областная детская клиническая больница, Черновцы, Украина

<sup>4</sup> Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», Киев, Украина

<sup>5</sup> Яготинская центральная городская больница, Яготин, Украина

Koloskova O.<sup>1</sup>, Kosakovskiy A.<sup>2</sup>, Bilous T.<sup>1</sup>, Kosakivska I.<sup>2</sup>, Teslytskyi A.<sup>3</sup>, Romanchuk L.<sup>1,3</sup>,  
 Shatets V.<sup>5</sup>, Bredun O.<sup>2</sup>, Shukh L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

<sup>4</sup> National Children's Specialized Hospital "OKHMATDYT", Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup> Yagotyn Central City Hospital, Yagotyn, Ukraine

## Современные возможности в оптимизации медицинской помощи детям с рекуррентными респираторными инфекционно- воспалительными заболеваниями\*

Modern Opportunities in Optimizing Medical Care for Children  
 with Recurrent Respiratory Inflammatory Diseases

### Резюме

**Введение.** Рекуррентные инфекции дыхательных путей (РИДП) в детской популяции являются одной из наиболее распространенных причин обращений к педиатру и госпитализации. Использование при их лечении современных фитотерапевтических комплексов обеспечивает многовекторность эффекта, позволяет избежать полипрагмазии и нерационального использования антибиотиков.

**Цель.** Изучение влияния диетической добавки на растительной основе Альпикол на течение и прогноз эпизодов рекуррентных респираторных заболеваний у детей в возрасте от 3 до 12 лет, которые нуждались в стационарном лечении.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось по утвержденному протоколу при наличии информированного согласия родителей на двух клинических базах: Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» (г. Киев) и Черновицкая областная детская больница (г. Черновцы). Под нашим наблюдением находилось 100 пациентов с РИДП в возрасте от 3 до 12 лет. В основной группе было 70 пациентов, которые в составе комплексного

\* На правах рекламы.

лечения получали диетическую добавку на растительной основе Альпикол, в контрольной группе – 30 детей, получавших базовую терапию.

**Результаты.** Исследователи двух клинических центров независимо друг от друга пришли к выводу, что применение диетической добавки на растительной основе Альпикол в комплексном лечении пациентов от 3 до 12 лет с РИДП способствует уменьшению местных и общих проявлений РИДП за более короткое время, а также уменьшению рецидивов заболевания по сравнению с контрольной группой.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об эффективности фитоконплекса Альпикол в лечении и профилактике острых респираторных эпизодов у детей в возрасте от 3 до 12 лет с рекуррентными инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта, что позволяет рекомендовать его к широкому применению в практическом здравоохранении.

**Ключевые слова:** рекуррентные инфекционные заболевания респираторного тракта, дети, лечение, Альпикол.

---

### Abstract

---

**Introduction.** Recurrent respiratory tract infections (RRTI) in the pediatric population are one of the most common causes of pediatric visits and hospitalizations. The use of modern phytotherapeutic complexes in their treatment provides a multi-vector effect, allows avoiding polypharmacy and irrational use of antibiotics.

**Purpose.** To study the effect of the plant-based dietary supplement Alpikol on the course and prognosis of episodes of recurrent respiratory diseases in children aged 3 to 12 years who needed inpatient treatment.

**Materials and methods.** The study was carried out according to the approved protocol and informed consent of the parents at two clinical sites: the National Children's Specialized Hospital "OKHMATDET" (Kyiv) and the Chernivtsi Regional Children's Hospital (Chernivtsi). We observed 100 patients with RRTI aged from 3 to 12 years. In the main group, there were 70 patients; as part of the complex treatment they received a plant-based dietary supplement Alpikol, in the control group – 30 children who received basic therapy.

**Results.** Researchers at two clinical centers independently came to the conclusion that the use of the plant-based dietary supplement Alpikol in the complex treatment of children with RRTI in children aged 3 to 12 years helps to reduce local and general manifestations of RRTI in a shorter time, as well as to reduce relapses if compared to the control group.

**Conclusion.** Thus, the obtained results indicate the effectiveness of the phytocomplex Alpikol in the treatment and prevention of acute respiratory episodes in children aged 3 to 12 years with recurrent infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract, which makes it possible to recommend it for widespread use in practical health care.

**Keywords:** recurrent infectious diseases of the respiratory tract, children, treatment, Alpikol.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рекуррентные инфекции дыхательных путей (РИДП) в детской популяции являются одной из наиболее распространенных причин обращений к педиатру и госпитализации. Согласно данным эпидемиологических опросов, уровень заболеваемости РИДП, например в Китае, достигает 20% и характеризуется стойкой тенденцией к возрастанию [1]. Несмотря на широкомасштабные исследования в данном направлении,

РИДП остаются серьезной и нерешенной проблемой во всех странах мира, поскольку способствуют высокой заболеваемости и смертности среди детского населения [2].

Существуют данные, свидетельствующие о том, что РИДП в детском возрасте могут способствовать повышению частоты хронической патологии респираторного тракта и стойким и/или органическим поражениям легких у взрослых [3, 4]. Также актуальным остается мнение ученых о том, что особенности темпов формирования достаточной иммунной компетентности, длительная и/или выраженная незрелость иммунного ответа ребенка на агрессию инфекционных возбудителей в виде специфической или неспецифической иммунологической дисфункции остаются одной из основных причин РИДП в детской популяции [5]. Более того, транзиторная иммунологическая незрелость под воздействием агрессивных факторов внешней среды (частые и тесные социальные контакты, влияние антропогенных поллютантов, а также отсутствие грудного вскармливания, родоразрешение путем кесарева сечения и др.) повышают риск РИДП у детей [6], которые в том числе и при рецидивах эпизодов свистящего дыхания, спровоцированных инфекционными агентами, являются весомым фактором риска формирования бронхиальной астмы в последующем [7].

Общепризнанным является мнение о том, что подавляющее большинство острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) вызвано вирусными патогенами, поэтому с учетом убиквитарности данных инфекций на них приходится от 20% до 40% амбулаторных обращений и от 12% до 35% обращений за стационарной помощью. При этом инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), включая назофарингит, фарингит, тонзиллит, средний отит, составляют в среднем 87,5% от общего числа ОИДП. Таким образом, при отсутствии бактериальных осложнений и/или поражения нижних отделов респираторного тракта (в первую очередь паренхимы легких) при банальных ОИДП антимикробная терапия не показана. Однако реалии свидетельствуют о том, что ОИДП, особенно их повторные эпизоды, остаются основной причиной злоупотребления антибактериальными препаратами, что сопровождается развитием побочных эффектов, формированием индивидуальной и популяционной антибиотикорезистентности, значительно повышают стоимость лечения и часто требуют коррекции его последствий [8, 9].

Несомненно, основными путями решения данной проблемы являются изменения в тактике рутинного лечения детей, обучение родителей/опекунов и максимально широкий охват вакцинацией, однако данные меры также не оправдывают надежд ввиду наличия определенных препятствий, таких как отсутствие вакцин для большинства респираторных вирусных возбудителей инфекций, низкий комплаенс и уровень доверия к врачам, широкий и свободный доступ населения к антибиотикам в аптечной сети, недостаточный образовательный и культурный уровень родителей и т. д. В идеале тактика ведения детей с РИДП предполагает комплексное воздействие на этиологию инфекционного процесса, а также иммунный ответ организма ребенка в сочетании с цитопротекторной защитой респираторного эпителия, поскольку отсутствие активной иммунизации против основных причинно-значимых респираторных патогенов, ответственных за РИДП, побуждает к поиску

новых профилактических стратегий [10]. В этом отношении использование модификаторов биологического ответа организма хозяина на инфекционные агенты для усиления защиты организма представляется довольно оправданной стратегией, которая характеризуется доказанной эффективностью и переносимостью для профилактики ОИДП у детей [11], в том числе и тех, которые ассоциируются с высоким риском формирования астма-фенотипа [12].

Исходя из комплексного характера данной проблемы, разумным решением является обращение к фитотерапевтической тактике, так как именно стандартизированные фитопрепараты, прошедшие необходимые этапы исследований и доказавшие свою эффективность и безопасность, в педиатрической практике обладают выраженным приоритетом. Специально подобранные компоненты современных фитотерапевтических комплексов обеспечивают многовекторность эффекта, позволяют избежать полипрагмазии и нерационального использования антибиотиков.

Фитотерапевтический комплекс Альпикол, созданный путем научного подбора компонентов и дозировок, является диетической добавкой, рекомендуемой как для профилактики РИДП, так и в период ОИДП у детей в возрасте старше 3 лет. Компоненты данного фитотерапевтического комплекса довольно хорошо известны и апробированы в клинической практике: экстракт плодов бузины черной (*Sambucus nigra*), экстракт корня пеларгонии африканской (*Pelargonium sidoides*), а также, возможно, менее известный широкой аудитории читателей компонент Yestimun® β-глюкан, полученный из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Созданный методом научного моделирования лечебно-профилактический фитокомплекс Альпикол является натуральным противопростудным средством нового поколения, который создан для защиты организма от возбудителей респираторных инфекций, усиления его сопротивляемости, а также облегчения ряда симптомов ОИДП, в т. ч. лихорадки, кашля, заложенности носа, головной боли, общего недомогания [13]. Активные компоненты фитокомплекса Альпикол доказали свою эффективность в лечении ряда респираторных вирусных инфекций, в частности вызванных возбудителями гриппа [14], эпидемического коронавируса [15]. В контексте острых респираторных вирусных инфекций можно констатировать, что Альпикол обеспечивает многоуровневую защиту от респираторных вирусов.

*S. nigra* обладает способностью стимулировать НК-клетки, эффективно защищает респираторный тракт от внутриклеточных возбудителей, усиливает синтез цитокинов, пролиферацию и миграцию иммунокомпетентных клеток.

Yestimun® бета-глюкан является ключевым ингредиентом препарата Альпикол в оптимизации функций иммунной системы путем регуляции механизмов клеточной защиты [16, 17]. Являясь производным *Saccharomyces cerevisiae*, Yestimun® бета-глюкан проявил себя эффективным и безопасным барьером на пути переноса РНК [18], что особенно важно для борьбы с большинством респираторных вирусов. Рецепторы β-глюканов экспрессированы на дендритных клетках, макрофагах, нейтрофилах и моноцитах [19], связывание их с β-глюканами сопровождается активацией Т-клеток, высвобождением ядерного фактора каппа В

(NF- $\kappa$ B) с последующим синтезом цитокинов [20], а также интерферона- $\gamma$  [21]. Согласно данным литературных источников,  $\beta$ -глюканы обладают антибактериальным эффектом [22], а данные систематического обзора текущего года [23] убедительно доказали их преимущества по сравнению с плацебо в лечении РИДП ( $p < 0,001$ ), уменьшении количества эпизодов ОИДП ( $p < 0,05$ ), а также сокращении их длительности ( $p < 0,001$ ). Кроме того,  $\beta$ -глюканы дрожжей хорошо переносятся и проявили себя безопасным средством.

Опубликованное двумя годами ранее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [24], включавшее 299 взрослых пациентов, имевших в течение предыдущего календарного года не менее трех эпизодов ОИДП, показало, что ежедневное назначение в зимний период года 900 мг дрожжевого  $\beta$ -глюкана в течение 16 недель значительно облегчало течение последующего эпизода ОИДП на протяжении 7 дней заболевания, сопровождалось снижением показателей систолического артериального давления, улучшением эмоционального состояния пациентов.

Два других компонента в составе Альпикола – экстракт корней африканской пеларгонии и плодов бузины черной – известны своими уникальными клиническими эффектами, в частности противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующими, влиянием на мукоцилиарный транспорт и т. д. [25–27].

Предпосылкой для данного исследования служили полученные на предыдущем этапе результаты изучения опыта применения Альпикола врачами первого контакта в 9 областях Украины у детей с целью снижения частоты и тяжести острых респираторных заболеваний [28]. Анализ 6093 анкет детей в возрасте от 3 до 17 лет, получавших в амбулаторных условиях Альпикол, показал, что у 70,0% представителей этой когорты ОРВИ отмечались от 3 до 6 раз в год, а больше 6 раз они регистрировались у 12,8% пациентов. Анкетирование врачей амбулаторно-поликлинического звена, которое проводилось в 2020 году, показало, что интоксикационный и катаральный синдромы претерпевали обратное развитие статистически достоверно быстрее у детей, получавших Альпикол.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния диетической добавки на растительной основе Альпикол на течение и прогноз эпизодов рекуррентных респираторных заболеваний у детей в возрасте от 3 до 12 лет, которые нуждались в стационарном лечении.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности использования фитокомплекса Альпикол в качестве лечебно-профилактического средства у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями проведено постмаркетинговое открытое обсервационное наблюдение, включавшее 70 детей, получавших медицинскую помощь в условиях стационарных отделений г. Киева (Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ») и г. Черновцы (Областная детская клиническая больница). Причиной госпитализации служило тяжелое и среднетяжелое течение острого респираторного заболевания верхних и нижних дыхательных

путей как его очередного эпизода, в связи с чем в составе лечебных мероприятий пациенты получали фитокомплекс Альпикол, сформировав таким образом основную группу. Средний возраст пациентов основной группы составил  $8,1 \pm 0,43$  года, доля мальчиков – 51%. Контрольную группу составили 30 детей, получавших базисную терапию, не включавшую фитокомплекс Альпикол, по поводу аналогичных заболеваний в указанных выше госпитальных базах в тот же период времени. Средний возраст детей контрольной группы достигал  $9,6 \pm 0,9$  года, а процент мальчиков совпадал с основной группой.

Исследование проводилось согласно утвержденному протоколу, критерии включения ребенка в исследование предусматривали:

- диагноз рекуррентного респираторного заболевания инфекционно-воспалительного характера;
- письменное согласие родителей или опекунов ребенка на участие в испытаниях;
- осведомленность и согласие пациента старше 11 лет.

Критерии исключения:

- наличие аллергического анамнеза;
- известна непереносимость любого компонента изучаемого продукта;
- участие в любом другом клиническом исследовании;
- возраст менее 3 лет или старше 12 лет;
- отсутствие согласия родителей/опекунов или самого пациента в возрасте старше 11 лет;
- наличие хронической (генетически обусловленной, врожденной, приобретенной) патологии респираторной системы;
- наличие сопутствующих хронических заболеваний других систем органов в состоянии компенсации или декомпенсации;
- наличие врожденных пороков развития органов или систем;
- наличие подтвержденного иммунодефицитного состояния или положительный ВИЧ-статус;
- применение других препаратов или диетических добавок, содержащих компоненты изучаемого препарата;
- индивидуальная непереносимость изучаемого продукта;
- возникновение в период испытания тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- отказ пациента на любом этапе от участия в испытании.

Все данные обследования пациентов вносились в утвержденную Индивидуальную регистрационную форму больного и в медицинскую карту стационарного больного.

Данные, определяемые как критерии эффективности и переносимости, оценивались и статистически обрабатывались, на основании чего делали вывод о целесообразности его применения.

Детям в возрасте 3–12 лет фитокомплекс Альпикол назначался по 5,0 мл 2 раза в день, курс приема составлял 24 дня, что предполагало продолжение приема после выписки из стационара.

В течение испытания пациентам, включенным в исследование, проводили клинические лабораторные обследования: общий анализ крови (минимально одно исследование), общий анализ мочи (минимально одно исследование).

Оценку эффективности лечения проводили на основании исследования динамики основных клинических маркеров заболевания: катарального и интоксикационного синдромов. Основные клинические симптомы острых респираторных инфекций у детей оценивались в следующие сроки:

- при госпитализации в стационар;
- на 3–4-й день от начала лечения;
- на 6–7-й день от начала лечения.

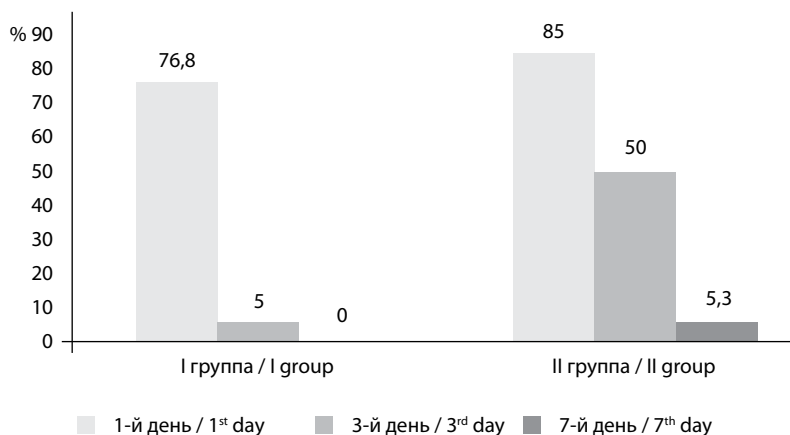
Катамнестическое наблюдение проводилось в течение шести месяцев после выписки ребенка из стационара и предполагало оценку частоты эпизодов острых респираторных заболеваний и их длительность.

Данное исследование было согласовано протоколом клинического испытания с Комиссией по этике соответствующих лечебных учреждений г. Киева и г. Черновцы. Родители детей до 12 лет и/или пациенты старше 11 лет были проинформированы о характере клинического испытания исследуемого продукта, составе, фармакологическом влиянии, преимуществах данного продукта, а также о возможном риске, связанном с применением продукта. Каждому пациенту предоставлялась письменная информация о проводимых испытаниях, содержащаяся в Информации для пациента. Родители или дети, которые включались в обследование, давали письменное согласие на участие в испытании по утвержденной Форме письменного согласия пациента.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар пациенты основной группы отличались большей частотой эпизодов острых респираторных заболеваний в течение одного календарного года:  $4,5 \pm 0,28$  (95% ДИ: 3,5–4,7) против  $3,9 \pm 0,3$  (95% ДИ: 3,3–4,3) в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Среднее количество перенесенных в анамнезе бронхитов в основной группе составило  $2,6 \pm 0,5$  (95% ДИ: 1,1–3,6), эпизодов бронхообструктивного синдрома –  $2,4 \pm 0,3$  (95% ДИ: 1,9–3,3), пневмонии –  $1,2 \pm 0,2$  (95% ДИ: 0,6–1,7), острых воспалительных заболеваний лимфоглоточного кольца –  $6,7 \pm 2,7$  (95% ДИ: 4,9–7,4) эпизода. При этом максимальная длительность острых респираторных заболеваний в данной группе составила 16 дней. Дети основной группы поступали в среднем на 3,1 сут. заболевания со средними показателями температурной реакции  $38,1$  °C, по поводу которой 88% получали нестероидные противовоспалительные средства. Пациенты группы контроля поступали в среднем на 3,5 сут. заболевания, средние показатели термометрии и частота приема жаропонижающих препаратов были аналогичными основной группе. В анамнезе детей группы контроля эпизоды пневмонии отмечались в среднем в  $2,0 \pm 1,0$  случая, бронхиты – в  $2,8 \pm 0,7$ , бронхиальная обструкция – в  $1,4 \pm 0,6$ , а острые воспалительные процессы органов лимфоглоточного кольца – в  $4,0 \pm 1,0$  случая.

С учетом данных анамнеза при наблюдении за детьми в условиях стационара оценивали общие и местные симптомы и симптомокомплексы, которые сопровождают острые респираторные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. На рис. 1 приведены результаты динамической оценки частоты жалоб на общую слабость как проявление интоксикационного синдрома у детей клинических групп сравнения.

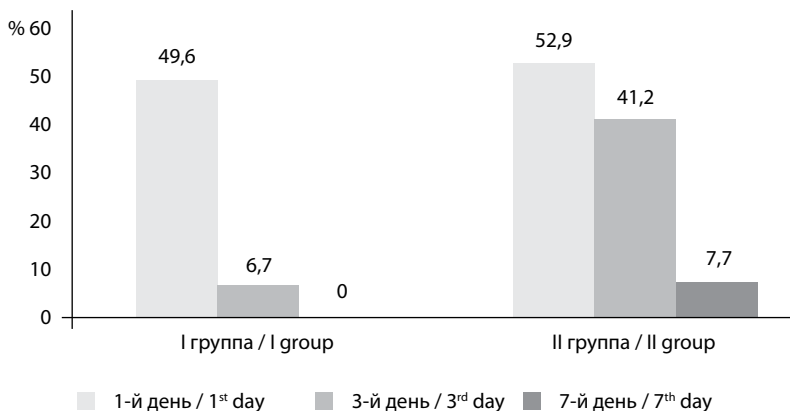


**Рис. 1. Динамическая оценка частоты жалоб на общую слабость в процессе лечения**

Fig. 1. Dynamic assessment of the frequency of complaints of general weakness in the course of treatment

Как видно из представленной диаграммы, на 3-и сутки лечения в стационаре общая слабость отмечалась в 10 раз реже у детей основной группы по сравнению с группой контроля, в которой данные жалобы на 7-е сутки еще сохранялись у 5,3% детей при полном отсутствии таковых в основной клинической группе. Таким образом, темпы купирования симптомов, которые ассоциируют с интоксикацией, у детей, получавших фитокомплекс Альпикол, уже на 3-й день лечения были в 2 раза более быстрыми, что позволяет сократить длительность стационарного лечения.

На рис. 2 приведены сравнительные результаты частоты жалоб на кашель в динамике наблюдения за детьми клинических групп сравнения.



**Рис. 2. Частота жалоб на кашель в динамике стационарного лечения детей групп сравнения**

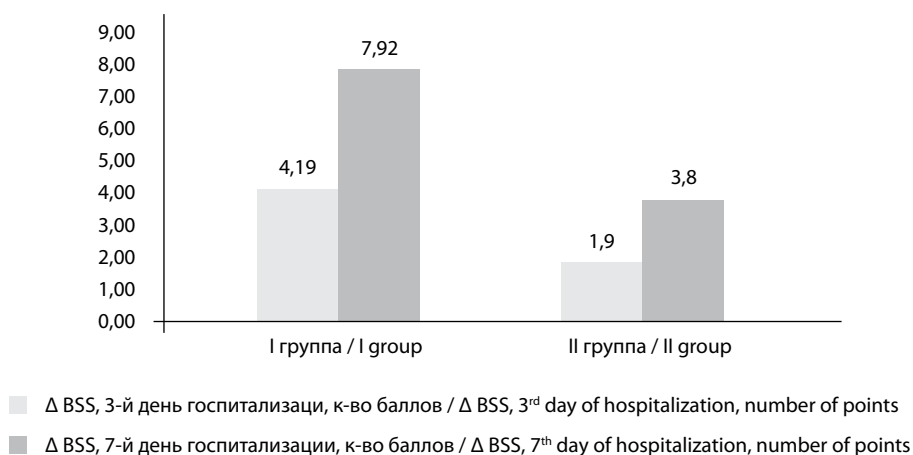
Fig. 2. The frequency of complaints of cough in the dynamics of inpatient treatment of children in the comparison groups



Как видно из представленной диаграммы, применение фитотерапевтического комплекса Альпикол у детей основной клинической группы позволило уже на 3-и сутки стационарного лечения уменьшить частоту жалоб на выраженный кашель в 7,4 раза, а к 7-му дню лечения кашель мало беспокоил пациентов. Результаты лечения пациентов контрольной группы выглядели менее оптимистично: к 3-му дню лечения число жалоб уменьшилось только на 11,7%, а к 7-му дню еще отмечалось в 7,7% случаев. Таким образом, научно обоснованный дизайн фитокон комплекса Альпикол позволил в кратчайшие сроки избавить пациентов от мучительного кашля, по-видимому, благодаря взаимному усилению муколитического эффекта, характерного для экстракта пеларгонии и плодов бузины черной.

Динамические изменения выраженности кашля в процессе применения испытуемого продукта относительно стандартной терапии довольно красноречиво отражает оценка с использованием BSS-шкалы [29], которая позволила констатировать ускорение темпов обратного развития симптомов острого бронхита более чем в 2 раза на фоне лечения с использованием фитокон комплекса Альпикол (рис. 3).

Динамическая оценка локальных симптомов, сопровождавших острые респираторные заболевания с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, полностью совпадала с приведенными выше закономерностями, а также свидетельствовала о значительных клинических преимуществах использования фитокон комплекса Альпикол у детей, страдающих рекуррентными респираторными заболеваниями инфекционно-воспалительного характера. Так, отмечались значительно более ускоренные темпы восстановления структуры и функции слизистой оболочки носа при остром риносинусите, а также восстановления носового дыхания и обратного развития явлений острого фарингита (см. таблицу).



**Рис. 3. Динамика обратного развития симптомов острого бронхита по BSS-шкале (в баллах) у детей клинических групп сравнения**

Fig. 3. Dynamics of the reverse development of symptoms of acute bronchitis according to the BSS-scale (in points) in children of clinical comparison groups

### Динамика развития катаральных явлений верхних дыхательных путей в процессе лечения детей групп сравнения

Dynamics of the development of catarrhal phenomena of the upper respiratory tract in the treatment of children of comparison groups

Симптомы	1-й день		3-й день		7-й день		P
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	
Гиперемия слизистой оболочки носа, %	71,1	95,0	4,8	60,0	0	25,0	I:II<0,05 во всех случаях
Слизистые выделения из носа, %	51,2	36,8	9,8	21,1	0	7,8	>0,05
Затрудненное носовое дыхание, %	61,9	70,0	3,3	20,0	0	2,5	>0,05
Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, %	49,1	55,5	0	15,0	0	0	>0,05

Особенно ценными с клинической точки зрения являются установленные нами особенности лекарственной нагрузки у детей клинических групп сравнения, которые свидетельствовали о том, что благодаря комплексному влиянию компонентов фитокомплекса Альпикол удалось значительно ограничить объем фармакологических препаратов, что позволило избежать полипрагмазии и нежелательных побочных эффектов в лечении острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей, страдающих от их рецидивов. На рис. 4 приведена частота использования отдельных групп фармакологических препаратов у представителей клинических групп сравнения.

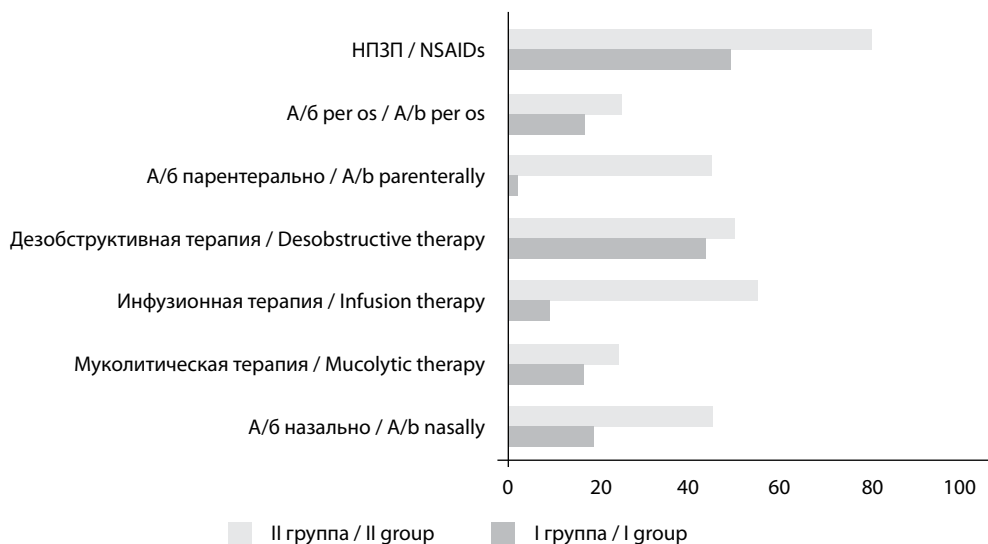


Рис. 4. Частота использования отдельных фармакологических средств в лечении детей групп сравнения

Fig. 4. Frequency of use of certain pharmacological agents in the treatment of children in the comparison groups

Наши данные показали, что потребность в использовании таких препаратов, как антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, муколитики, в основной группе была значительно меньшей. Необходимость в проведении поддерживающей и/или дезинтоксикационной инфузионной терапии в группе пациентов, которые получали фитокомплекс Альпикол (I группа), также была меньше, а частота использования дезобструктивных препаратов отличалась незначительно. Следует отметить, что в I группе длительность применения ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов в купировании бронхообструктивного синдрома была достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой ( $5,6 \pm 0,8$  против  $7,7 \pm 0,4$  дня соответственно,  $p < 0,05$ ), а муколитиков и мукокинетики –  $5,8 \pm 0,2$  против  $6,4 \pm 0,3$  дня,  $p < 0,05$ ). Длительность назначения нестероидных противовоспалительных препаратов с жаропонижающей целью составила в основной группе  $2,5 \pm 0,3$  дня при средней суточной дозе  $566,67 \pm 33,33$  мг, а в контрольной группе эти показатели составили  $3,67 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,05$ ) и  $650,0 \pm 47,2$  мг ( $p = 0,05$ ).

В целом лекарственная нагрузка в основной группе была достоверно меньше, что подчеркивало эффективность и целесообразность использования фитокомплекса Альпикол в лечении ОИДП у детей в возрасте 3–12 лет.

Средняя длительность стационарного лечения достоверно не отличалась в группах сравнения, однако была меньше в основной группе по сравнению с группой контроля:  $8,9 \pm 0,3$  дня против  $9,4 \pm 0,5$  дня соответственно ( $p > 0,05$ ).

Согласно инструкции производителя, с профилактической целью фитокомплекс Альпикол следует принимать в течение не менее 24 дней, поэтому при выписке из стационара пациенты основной группы получали соответствующие рекомендации. Опрос через 6 месяцев после выписки из стационара показал четко выраженный профилактический эффект использования фитокомплекса Альпикол у детей, составивших основную группу, поскольку частота повторных эпизодов ОИДП снизилась в 2,09 раза, что составило –2,35 эпизода / 6 месяцев, а длительность этих заболеваний сократилась в 1,42 раза или на 2,61 дня. В контрольной группе положительной динамики не наблюдалось.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом наблюдении получены результаты, которые убедительно подтверждают высокую эффективность фитокомплекса Альпикол в лечении и профилактике острых респираторных эпизодов у детей с рекуррентными инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта. В период острого заболевания с помощью этого средства достигнуты максимально высокие темпы обратного развития как интоксикационного синдрома, кашля, в т. ч. по результатам оценки с использованием DSS-шкалы, так и катарального поражения верхних дыхательных путей с использованием значительно меньшего количества лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, антибактериальных, муколитиков, дезобструктивных препаратов, дезинтоксикационных препаратов). Более того, курсовое назначение фитокомплекса Альпикол в течение 24 дней позволило впоследствии снизить за первые полгода катamnестического

наблюдения частоту и длительность острых респираторных эпизодов, что позволяет рекомендовать данную пищевую добавку как с лечебной, так и профилактической целью для применения у детей в возрасте 3–12 лет.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – Колоскова Е.К., Косаковский А.Л.; сбор материала – Колоскова Е.К., Косаковский А.Л., Белоус Т.М., Косаковская И.А., Теслицкий А.К., Романчук Л.И., Ткачук Р.В., Шатец В.А., Бредун О.Ю., Шух Л.А.; написание текста, анализ результатов – Колоскова Е.К., Косаковский А.Л., Белоус Т.М., Косаковская И.А.; редактирование – Колоскова Е.К., Косаковский А.Л.

**Authors' contribution:** research concept and design – Koloskova O., Kosakovskiy A.; collection of material – Koloskova O., Kosakovskiy A., Bilous T., Kosakivska I., Teslytskyi A., Romanchuk L., Tkachuk R., Shatets V., Bredun O., Shukh L.; writing the text, analysis of results – Koloskova O., Kosakovskiy A., Bilous T., Kosakivska I.; editing – Koloskova O., Kosakovskiy A.

**Конфликт интересов.** Исследование проведено при поддержке компании «Альпен Фарма» (бесплатное обеспечение пациентов основной группы диетической добавкой на растительной основе Альпикол).

**Conflict of interest.** The study was carried out with the support of Alpen Pharma (free provision of patients of the main group with the plant-based dietary supplement Alpicol).

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, Glujovsky D. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2012;16:5–15. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.013.
2. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2016;95:4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
3. Chen J, Xu Z, Ou X, Wang M, Yang X, Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1305–1313. doi: 10.1007/s00431-009-0924-1.
4. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015; 282:20143085.
5. Santos-Valente E, Reisli I, Artac H, Ott R, Sanal O, Boztug K. A novel mutation in the complement component 3 gene in a patient with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33:127–133. doi: 10.1007/s10875-012-9775-z.
6. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis* 2016; 4:1–10.
7. Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. The role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376:826–834.
8. Schroeck J.L., Ruh C.A., Sellick J.A., Jr et al. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:3848–3852.
9. Toivonen L., Karpainen S., Schuez-Havupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:e362–e369.
10. Greenberg H.B., Piedra P.A. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S254–S261.
11. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evid Based Child Health* 2012; 7:629–717.
12. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. doi:10.1097/ACI.0000000000000433.
13. Harnett J., Oakes K., Carè J., Leach M., Brown D., Cramer H., Pinder T.A., Steel A., Anheyer D. The effects of Sambucus nigra berry on acute respiratory viral infections: A rapid review of clinical studies. *Adv Integr Med*. 2020 Dec;7(4):240–246. doi: 10.1016/j.aimed.2020.08.001.
14. Zakay-Rones Z., Thom E., Wollan T., Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res*. 2004 Mar-Apr;32(2):132–40. doi: 10.1177/147323000403200205.
15. Chen C., Zuckerman D.M., Brantley S., Sharpe M., Childress K., Hoiczky E., Pendleton A.R. Sambucus nigra extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res*. 2014 Jan 16;10:24. doi: 10.1186/1746-6148-10-24.

16. Ayeka P.A. Potential of Mushroom Compounds as Immunomodulators in Cancer Immunotherapy: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Apr 22;2018:7271509. doi: 10.1155/2018/7271509.
17. Seo Y.R., Patel D.K., Shin W.C., Sim W.S., Lee O.H., Lim K.T. Structural elucidation and immune-enhancing effects of novel polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Biomed. Res. Int*. 2019;2019:1–7. doi: 10.1155/2019/7528609/00.
18. Duman-Scheel M. *Saccharomyces cerevisiae* (Baker's Yeast) as an Interfering RNA Expression and Delivery System. *Curr Drug Targets*. 2019;20(9):942–952. doi: 10.2174/1389450120666181126123538.
19. Brown G.D., Gordon S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature*. 2001 Sep 6; 413(6851):36–7.
20. Xu S., Huo J., Lee K.G., Kurosaki T., Lam K.P.J. Phospholipase Cgamma2 is critical for Dectin-1-mediated Ca<sup>2+</sup> flux and cytokine production in dendritic cells. *Biol Chem*. 2009 Mar 13; 284(11):7038–46.
21. Seo Y.R., Patel D.K., Shin W.C., Sim W.S., Lee O.H., Lim K.T. Structural Elucidation and Immune-Enhancing Effects of Novel Polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 16;2019:7528609. doi: 10.1155/2019/7528609.
22. Matthew J. Elder, Steve J. Webster, Ronnie Chee, David L. Williams, J. S. Hill Gaston, Jane C. Goodall.  $\beta$ -Glucan Size Controls Dectin-1-Mediated Immune Responses in Human Dendritic Cells by Regulating IL-1 $\beta$  Production. *Front Immunol*. 2017; 8: 791. doi: 10.3389/fimmu.2017.00791.
23. Zhong K., Liu Z., Lu Y., Xu X. Effects of yeast  $\beta$ -glucans for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021 Apr 26. doi: 10.1007/s00394-021-02566-4.
24. Dharsono T., Rudnicka K., Wilhelm M., Schoen C. Effects of Yeast (1,3)-(1,6)-Beta-Glucan on Severity of Upper Respiratory Tract Infections: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Subjects. *J Am Coll Nutr*. 2019 Jan;38(1):40–50. doi: 10.1080/07315724.2018.1478339.
25. Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefer O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine*. 2005; 12(1–2):46–51.
26. Conrad A., Kolodziej H., Schulz V. *Pelargonium sidoides*-extract (EPs® 7630): registration confirms efficacy and safety. Copyright 2007.18.
27. Harnett J., Oakes K., Carè J., Leach M., Brown D., Cramer H., Pinder T.A., Steel A., Anheyer D. The effects of *Sambucus nigra* berry on acute respiratory viral infections: A rapid review of clinical studies. *Adv Integr Med*. 2020 Dec;7(4):240–246. doi: 10.1016/j.aimed.2020.08.001.
28. Koloskova O.K., Kosakovskiy A.L., Bilous T.M., Gorbatjuk I.B., Romanchuk L.I. Dosvid u likuvanni ta profilaktytsi recydyvnykh respiratornykh zachoruvan u ditej iz zastosuvannjam fitoterapevnychnogo kompleksu "Alpikol": feedback likariv Ukrainy [Awareness of the disease and prevention of recurrent respiratory ailments in children due to the use of the phytotherapeutic complex «Alpikol»: feedback from Ukraine]. *Modern Pediatrics, Ukraine*. (2021). 5(117): 12–22. doi: 10.15574/SP.2021.117.12.
29. Matthys H., and Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. *Current medical research and opinion* 29.10 (2013): 1383–1390.

---

Подана/Submitted: 05.11.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: koloskov.ek@gmail.com

Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Чабанович О.В.  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев Украина

Marushko Yu., Hyshchak T., Chabanovych O.  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Особенности сочетанного течения острого тонзиллита и фарингита у детей с аллергическим ринитом и возможности местной терапии

Features of the Combined Course of Acute Tonsillitis  
and Pharyngitis in Children with Allergic Rhinitis  
and the Possibility of Local Therapy

---

### Резюме

---

**Введение.** Лечение острых респираторных инфекций у детей с аллергическим ринитом – одна из актуальных проблем педиатрии.

**Цель.** Оценить особенности клиники и эффективность местной терапии препаратом Лизак при сочетанном течении острого тонзиллита и фарингита у детей с аллергическим ринитом.

**Материалы и методы.** В рамках мультицентрового проспективного исследования обследовано 10 810 детей 4–17 лет с сочетанным течением острого тонзиллита и фарингита (ОТФ). У 1164 детей заболевание протекало на фоне аллергического ринита (основная группа), а у 9646 детей не было аллергических заболеваний (группа сравнения). Лечение ОТФ у детей обеих групп проводили без антибиотиков с использованием в комплексной терапии препарата Лизак.

**Результаты.** Среди детей с аллергическим ринитом по сравнению с детьми без аллергии выявлены большее количество рекуррентных респираторных инфекций (10,7% против 7,5%,  $p=0,0001$ ) и более выраженная боль в горле ( $2,31\pm 0,02$  балла против  $2,23\pm 0,01$  балла,  $p<0,001$ ). В динамике комплексного лечения с применением препарата Лизак боль в горле в основной группе уменьшилась на  $2,86\pm 0,03$  дня (в группе сравнения – на  $3,09\pm 0,01$  дня,  $p<0,001$ ). Боль исчезла в основной группе на  $4,39\pm 0,04$  дня (в группе сравнения – на  $4,79\pm 0,02$  дня,  $p<0,001$ ). В группе с аллергическим ринитом доля детей с интенсивным кашлем была больше по сравнению с группой детей без аллергии (15,4% против 9,8%,  $p<0,001$ ). На третий день лечения интенсивный кашель сохранялся у 10,7% детей с аллергическим ринитом и у 1,6% детей без аллергии. На 7-й день лечения количество детей с интенсивным кашлем в группе с аллергическим ринитом не уменьшилось, а у детей без аллергии интенсивный кашель наблюдался лишь у 0,5% детей.

**Выводы.** Наше клиническое исследование показало влияние аллергического ринита на сочетанное течение острого тонзиллита и фарингита у детей. У пациентов 4–17 лет с острым тонзиллитом и фарингитом, протекающими на фоне аллергического ринита, наблюдаются более выраженная боль в горле ( $p<0,001$ ), большая интенсивность ( $p<0,001$ ) и продолжительность

( $p < 0,001$ ) кашля и более длительный период нормализации температуры тела ( $p < 0,05$ ). У детей с сочетанным течением острого тонзиллита и фарингита использование препарата Лизак показало хорошую его переносимость и эффективность, однако у детей без аллергических заболеваний эти показатели были выше ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** острый тонзиллит, острый фарингит, лечение, Лизак.

---

### Abstract

---

**Introduction.** Treatment of acute respiratory infections in children with allergic rhinitis is one of the actual problems of pediatrics.

**Purpose.** To evaluate the features of the clinical course and the effectiveness of local therapy with the drug lizak in the combined course of acute tonsillitis and pharyngitis in children with allergic rhinitis.

**Materials and methods.** As part of a multicenter prospective study, 10810 children aged 4–17 years with the combined course of acute tonsillitis and pharyngitis (ATP) were examined. In 1164 children, the disease proceeded on the background of allergic rhinitis (main group), and 9646 children did not have allergic diseases (comparison group). Treatment of OTP in children of both groups was carried out without antibiotics, using the drug lizak in the complex therapy.

**Results.** More children who were often ill (10.7% versus 7.5%,  $p = 0.0001$ ) and had more pronounced sore throat ( $2.31 \pm 0.02$  points versus  $2.23 \pm 0.01$  points,  $p < 0.001$ ) were in the main group if compared with children without allergies.

In the dynamics of complex treatment with the use of lizak, sore throat in the main group decreased by  $2.86 \pm 0.03$  days (in the comparison group – by  $3.09 \pm 0.01$  days,  $p < 0.001$ ). The pain disappeared in the main group in  $4.39 \pm 0.04$  days (in the comparison group – in  $4.79 \pm 0.02$  days,  $p < 0.001$ ).

In the group with allergic rhinitis, the number of children with intense coughing was higher than in the group of children without allergies (15.4% versus 9.8%,  $p < 0.001$ ). On the third day of treatment, intense cough persisted in 10.7% of children with allergic rhinitis and 1.6% of children without allergies. On the 7th day of treatment, the number of children with intense cough in the group with allergic rhinitis did not decrease, and in children without allergies, intense cough was observed in only 0.5% of children.

**Conclusions.** Our clinical study showed the effect of allergic rhinitis on the combined course of acute tonsillitis and pharyngitis in children. Patients of 4–17 years old with acute tonsillitis and pharyngitis, occurring on the background of allergic rhinitis, have more pronounced sore throat ( $p < 0.001$ ), greater intensity ( $p < 0.001$ ) and duration ( $p < 0.001$ ) of cough and a longer period of normalization of body temperature ( $p < 0.05$ ). In children with a concomitant course of acute tonsillitis and pharyngitis, the use of the drug lizak showed good tolerance and efficacy, however, in children without allergic diseases, these indicators were higher ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** acute tonsillitis, acute pharyngitis, treatment, lizak.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей – одна из самых распространенных патологий у детей. В структуре болезней органов дыхания заболеваемость острым фарингитом и тонзиллитом у детей составляет 7,3% [1]. Вместе с тем все большую распространенность приобретают аллергические заболевания. Неутешительные прогнозы свидетельствуют, что к 2025 году бронхиальной астмой будут страдать до 400 млн людей [2]. Примерно у такой же части населения во всем мире уже сейчас выявляется аллергический ринит, тогда как

еще 250 млн людей страдают от пищевой аллергии [2]. В связи с этим в практических и научных кругах обсуждается вопрос о причинно-следственных связях между респираторной вирусной инфекцией и аллергической сенсibilизацией.

Клинические исследования показали, что пациенты с atopическими заболеваниями (аллергический ринит, бронхиальная астма, atopический дерматит) являются группой риска развития респираторных инфекций [3].

С другой стороны, были доказаны значительная роль некоторых вирусов в формировании аллергических заболеваний, а также улучшение течения аллергии при лечении источника инфекции [4, 5].

Недавно проведенный метаанализ обнаружил четкую связь между острыми респираторными инфекциями и аллергическим ринитом у детей [6]. Это исследование показало, что аллергия может привести к общему нарушению механической и противовирусной иммунологической защитной функции слизистой оболочки носа, а противоаллергическое лечение может значительно уменьшить количество и тяжесть инфекций верхних дыхательных путей у детей.

Известно, что аллергический ринит может привести к долгосрочным изменениям системного и местного иммунитета, включая повышение уровня эозинофилов и аллерген-специфического IgE в слизистой оболочке дыхательных путей [7]. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа приводит к нарушению эпителиальной барьерной функции и местного иммунного ответа, обусловленного факторами неспецифической реактивности (лизозим, лактоферрин, sIgA и другие). Ведь эпителий верхних дыхательных путей представляет собой не только механическую преграду против патогенных микроорганизмов, но также и иммунологический барьер, модулирует врожденный иммунный ответ за счет выработки цитокинов [8].

В результате научных исследований были выявлены нарушения общей защитной функции эпителия, в частности снижение экспрессии некоторых специфических белков в культивируемых эпителиальных клетках носа у пациентов с аллергией [9, 10]. Стилант и др. [11] показали, что выделения из носа у пациентов с аллергией снижают тканевую резистентность культур эпителиальных клеток *in vitro*. Также они отметили, что использование моноклональных антител против IL-4 предотвращало нарушения эпителиального барьера у мышей.

В отдельных исследованиях было выявлено, что аллергия может ускорить вирусное преодоление механических барьеров, поскольку Th2-поляризованные цитокины, а именно IL-4, IL-5 и IL-13, могут усиливать экспрессию молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), которая является рецептором большинства риновирусов.

Продолжают обсуждать значение вирус-специфических IgE [12, 13]. Пациенты с высоким уровнем IgE имеют более выраженное воспаление в дыхательных путях [3]. Клинические исследования показали корреляцию между титром противовирусного IgE и выраженностью симптомов респираторно-синцитиальной инфекции [13].

Аллергия модифицирует иммунологические функции эпителия. Экспериментальные исследования указывают на то, что продукция



$\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\lambda$ -интерферонов может быть сниженной у пациентов с аллергией. Интерфероны имеют решающее значение для индукции апоптоза в зараженных вирусом клетках хозяина, поскольку они препятствуют вирусной репликации и способствуют фагоцитозу зараженных клеток [14, 15].

Большинством авторов поддерживается гипотеза о том, что антиаллергическое лечение может предотвратить вирусные инфекции верхних дыхательных путей [6]. Барбери и др. [16, 17] показали, что использование у детей сублингвальной иммунотерапии (SLIT) при аллергическом рините, который обусловлен сенсibilизацией к антигенам клещей домашней пыли, способствует уменьшению частоты острых респираторных инфекций. Кроме того, дети, получавшие SLIT, имели достоверно меньшее количество эпизодов лихорадки ( $P < 0,01$ ) и случаев использования антибиотиков ( $P < 0,05$ ) по сравнению с детьми с симптоматическим лечением аллергического ринита.

У детей, особенно раннего возраста, часто клинические проявления аллергического ринита бывают невыраженными, особенно при сочетании с ОРВИ, что затрудняет диагностику аллергического ринита и инфекционного риносинусита. В связи с этим является актуальной разработка таких лечебных мероприятий, которые влияли бы одновременно на аллергический и инфекционный компоненты воспаления.

Как было показано в наших предыдущих исследованиях, местная терапия острых фарингитов с использованием комбинированного препарата лизоцима и деквалиния хлорида (Лизак) ускоряет обратное развитие воспалительных процессов носоглотки за счет нормализации местного иммунитета и непосредственной противовоспалительной и противомикробной активности [18–20]. Однако данных о влиянии лизоцима и деквалиния хлорида на течение тонзиллита и фарингита у детей с аллергическим ринитом на сегодня недостаточно.

Лизоцим – это мукополисахарид, эффективный в отношении грамположительных бактерий, вирусов и грибов. Оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие и тем самым повышает невосприимчивость организма ребенка к острым респираторным инфекциям. Деквалиния хлорид обладает антисептическим, антибактериальным и противогрибковым действием. Он также способен снижать поверхностное натяжение слизи, благодаря чему обеспечивает лучшее проникновение лекарственных средств в слизистую оболочку полости рта.

На сегодня убедительно доказано, что применение препарата Лизак ускоряет нормализацию температуры тела и исчезновение боли в горле, уменьшает длительность заболевания и по сравнению с контрольной группой способствует более быстрой регрессии таких признаков, как гиперемия слизистой оболочки ротоглотки и отечность небных дужек [18–21].

Исследование местного иммунитета у детей с острым фарингитом старше 4 лет, в комплексе лечения которых применяли Лизак, продемонстрировало положительную динамику содержания секреторного иммуноглобулина А и снижение уровня его мономерной формы, что свидетельствует об уменьшении влияния микробных гидролаз на расщепление секреторного иммуноглобулина. Во время лечения острого фарингита у детей препаратом Лизак происходит нормализация

содержания альфа-интерферона ротоглоточного секрета [18]. Похожие эффекты препарата Лизак были отмечены и при хроническом тонзиллите у детей [22].

Данные микробиологического обследования показали, что после терапии Лизаком снизилась колонизация слизистой оболочки ротоглотки патогенной и условно-патогенной флорой, менялся микробный спектр содержимого лакун миндалин. Под влиянием препарата Лизак значительно уменьшилась высеваемость *St. aureus* из лакун миндалин у детей с фарингитом и тонзиллитом. Кроме того, наблюдались положительные сдвиги в содержании дефензина- $\beta$  и лактоферрина в слюне [18, 23].

Перспективное многоцентровое клинико-иммунологическое исследование [21] 25 229 пациентов из 24 регионов Украины в возрасте от 4 до 17 лет на протяжении 11 месяцев показало восстановление состояния зубиоза в 37% наблюдений при контрольных посевах со слизистой ротоглотки детей после окончания курса лечения препаратом Лизак. Восстановление микробиоценоза происходило в основном за счет уменьшения количества патогенной и условно-патогенной флоры и увеличения количества индигенной флоры. Даже в случае неполного восстановления зубиоза, которое имело место у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, после лечения препаратом Лизак количество индигенной флоры значительно увеличивалось. Это способствовало уменьшению количества повторных респираторных инфекций.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности клиники и эффективность местной терапии препаратом Лизак острого тонзиллита и фарингита у детей с аллергическим ринитом.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках мультицентрового проспективного исследования, которое проводилось в 14 регионах Украины с участием 21 416 детей и было посвящено изучению эффективности применения комбинированного антисептического препарата Лизак, проведен анализ динамики клинической картины и данных объективного обследования у 10 810 пациентов в возрасте 4–17 лет с острым тонзиллитом (ОТ) и острым фарингитом (ОФ). Среди них было 1164 ребенка, у которого острая респираторная инфекция протекала на фоне аллергического ринита (основная группа). У остальных 9646 детей не было выявлено аллергических заболеваний (группа сравнения). Круглогодичный аллергический ринит наблюдался у 873 (75,0%) детей. У 291 (25,0%) ребенка был диагностирован сезонный аллергический ринит. Лечение аллергического ринита проводилось в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Украины с применением антигистаминных препаратов и интраназальных кортикостероидов по показаниям [24].

Диагноз острого тонзиллита/фарингита выставлялся на основании жалоб пациентов на боли в горле при глотании, лихорадку, общую слабость, увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов. При орофарингоскопии определяли увеличение миндалин и гиперемию

слизистой оболочки небных миндалин (при тонзиллите) и задней стенки глотки (при фарингите). У некоторых пациентов определяли налеты на миндалинах, которые легко снимались, не оставляя язв: незначительные – желто-белые точечные наслоения в небольшом количестве; умеренные – желтоватые фиброзные наслоения, занимающие меньше половины поверхности небных миндалин; выраженные – сливающиеся желтоватые фиброзные наслоения, занимающие больше половины поверхности миндалин, но не выходящие за их пределы.

Методом конвертов было выбрано определенное количество детей разных возрастных групп таким образом, чтобы не было достоверной разницы по возрасту и полу между группами сравнения.

Распределение детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

У 74 (6,4%) детей основной группы и 786 (8,1%) детей группы сравнения сопутствующим ОТ и ОФ был афтозный стоматит (OR 0,76,  $p=0,0334$ ).

В рамках исследования врачи-педиатры первичного звена заполняли анкеты, касающиеся течения острой респираторной инфекции.

Для характеристики интенсивности жалоб и других клинических проявлений (в том числе интенсивности налетов на миндалинах и кашля) применяли балльную шкалу: 3 балла – значительная выраженность признака, 2 балла – умеренная; 1 балл – незначительная; 0 – отсутствие признака.

Незначительным кашлем (1 балл) считали кашель, возникающий 1–3 раза в день, не нарушающий общее состояние и сон ребенка, при легком откашливании мокроты; умеренный кашель (2 балла) диагностировался при его возникновении чаще чем 3 раза в день, с легким отхождением мокроты, незначительно нарушающим общее состояние и сон ребенка; выраженным (3 балла) считался частый, мучительный кашель с трудным отхождением мокроты, значительно нарушающий общее состояние и сон ребенка.

Температура тела выше 38,1 °С оценивалась в 3 балла, колебания в течение суток 37,5–38 °С – 2 балла; колебания 36,6–37,4 °С – 1 балл; отсутствие повышенной температуры в течение суток – 0 баллов.

Всем детям применяли в комплексной терапии препарат Лизак (по 3–4 таблетки для рассасывания в день в зависимости от возраста).

Лечение ОТ и ОФ у детей обеих групп проводили без применения антибиотиков, поскольку риск бактериальной инфекции по шкале

**Таблица 1**  
**Распределение детей по возрасту и полу (количество детей (%))**

Table 1  
The distribution of children according to age and gender (the number of children (%))

Группы	Мальчики/девочки	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	15–17 лет
Основная группа, n=1164	580 (49,8) / 584 (50,2)	239 (20,5)	477 (41,0)	367 (31,5)	81 (7,0)
Группа сравнения, n=9646	4626 (48,0) / 5020 (52,0)	2082 (21,6)	3887 (40,3)	2843 (29,9)	833 (8,6)
OR	0,93	1,06	0,97	0,91	1,26
95% CI	0,82–1,05	0,92–1,24	0,86–1,1	0,8–1,03	1,0–1,6
P	0,2355	0,4093	0,6538	0,1472	0,0526

Примечания: OR – соотношение шансов, p – стандартная ошибка, 95% CI – 95% доверительный интервал.

МакАйзека у детей основной группы составил  $2,03 \pm 0,04$  балла, у детей группы сравнения –  $2,20 \pm 0,01$  балла ( $p > 0,05$ ).

Оценка жалоб и объективного обследования проводилась в начале лечения, через 3 дня и 7 дней терапии. Отдельно отмечалось, на какой день заболевания уменьшилась и исчезла боль в горле. Врачами, пациентами или их родителями (в случае сложностей при опросе пациентов до 7 лет) изучались частота возникновения побочных эффектов, эффективность и переносимость местной терапии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием GraphPad PRISM v8. Сравнительный анализ проводился с использованием теста Фишера и t-теста Стьюдента ( $M \pm m$ ). Сравнение изменений между исходными показателями в группах анализировали с помощью программного обеспечения SAS JMP v. 15, используя тест Уилкоксона для парных ненормально распределенных данных. Для вычисления соотношения шансов использовался Medcalc ([https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php)).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка данных анамнеза показала, что среди детей с аллергическим ринитом было достоверно больше ( $p = 0,0001$ ) пациентов, которые болели острыми респираторными заболеваниями чаще трех раз в год (табл. 2).

Для детей с аллергическим ринитом было характерно более позднее обращение к врачу при острой респираторной инфекции. Средняя продолжительность симптомов до момента обращения у детей с аллергическим ринитом составила  $1,51 \pm 0,03$  недели, у детей без аллергического ринита –  $1,22 \pm 0,007$  недели ( $p < 0,001$ ).

В табл. 3 приведены жалобы и данные объективного обследования детей основной группы и группы сравнения.

Боль в горле в основной группе пациентов была более выражена по сравнению с детьми группы сравнения. Причем такие расхождения наблюдались как на третий, так и на седьмой день комплексного лечения. Это свидетельствует о значительном вкладе аллергического воспаления в клинические проявления острых респираторных заболеваний. Вместе с тем выраженность гиперемии слизистой оболочки миндалин и задней стенки глотки, определявшейся при объективном обследовании, достоверно не отличалась в исследуемых группах. То есть боль в горле у детей основной группы была более выраженной по сравнению с детьми группы сравнения при такой же степени воспалительных изменений слизистой оболочки.

**Таблица 2**

**Количество детей, которые болели чаще трех раз в год острыми респираторными заболеваниями**

Table 2

The number of children who were sick more than three times a year with acute respiratory diseases

Группы	Количество детей, %	OR	p
Основная группа, n=1164	125 (10,7)	1,48	0,0001
Группа сравнения, n=9646	723 (7,5)		

Примечания: OR – соотношение шансов, p – стандартная ошибка.

Таблица 3

**Динамика жалоб и данных объективного обследования в процессе комплексного лечения с применением препарата лизак (в баллах, M±m)**

Table 3

The dynamics of complaints and objective examination data in the course of complex treatment with the use of lizak (in points, M±m)

В начале лечения		3-й день		7-й день	
Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646
<b>Боль в горле</b>					
2,31±0,02	2,23±0,008**	1,44±0,02	1,28±0,007**	0,44±0,03	0,10±0,004**
Гиперемия слизистой оболочки миндалин и задней стенки глотки					
2,23±0,021	2,27±0,007	1,25±0,019	1,28±0,007	0,13±0,011	0,14±0,004
Налет на миндалинах					
1,024±0,031	1,09±0,01	0,60±0,02	0,59±0,007	0,05±0,008	0,03±0,002
Увеличение регионарных лимфатических узлов					
1,08±0,03	1,08±0,01	0,68±0,02	0,64±0,007	0,16±0,01	0,14±0,004
Повышенная температура тела					
1,81±0,03	1,86±0,009	0,86±0,02	0,81±0,007*	0,15±0,01	0,13±0,004

Примечания: \* p между группами <0,05; \*\* p между группами <0,001.

В динамике комплексного лечения с применением препарата Лизак боль в горле в основной группе уменьшилась в среднем на  $2,86 \pm 0,03$  дня (в группе сравнения на  $3,09 \pm 0,01$  дня,  $p < 0,001$ ). Боль исчезла в основной группе на  $4,39 \pm 0,04$  дня (в группе сравнения на  $4,79 \pm 0,02$  дня,  $p < 0,001$ ). Это указывает на хороший эффект местной терапии острого тонзиллита и фарингита Лизаком у детей с аллергическим ринитом.

Следует также отметить, что для детей с аллергическим ринитом была характерна более медленная нормализация температуры тела. В начале лечения балльная характеристика температуры тела между группами сравнения почти не отличалась: наблюдалась тенденция к более высоким показателям температуры тела у детей с ОТ и ОФ без аллергического ринита. Через три дня лечения температура тела постепенно нормализовалась в обеих группах, однако у детей основной группы на 3-й день лечения ее средние значения оказались достоверно выше по сравнению с детьми контрольной группы. На 7-й день лечения у большинства детей обеих групп температура тела нормализовалась.

Относительно других клинических признаков, в частности таких как степень выраженности налетов на миндалинах и размеры периферических лимфатических узлов, не было достоверной разницы между группами.

Чуть больше половины детей в обеих группах в начале лечения имели жалобы на кашель (табл. 4, рис. 1–3).

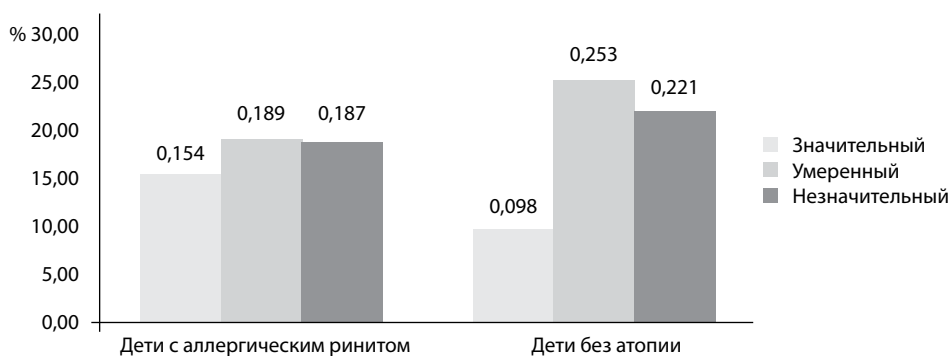
Как видно из данных, представленных на рис. 1–3, в основной группе пациентов доля детей со значительным кашлем была больше ( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения. И динамика кашля у детей с аллергическим ринитом была не такой быстрой, как у детей группы сравнения (рис. 2, 3). Так, на 3-й день лечения в основной группе число детей со значительным кашлем уменьшилось с 15,4% до 10,7% (в 1,4 раза),

**Таблица 4**  
**Характеристика кашля в динамике лечения (количество детей (%))**

Table 4  
Characteristics of cough in the dynamics of treatment (number of children (%))

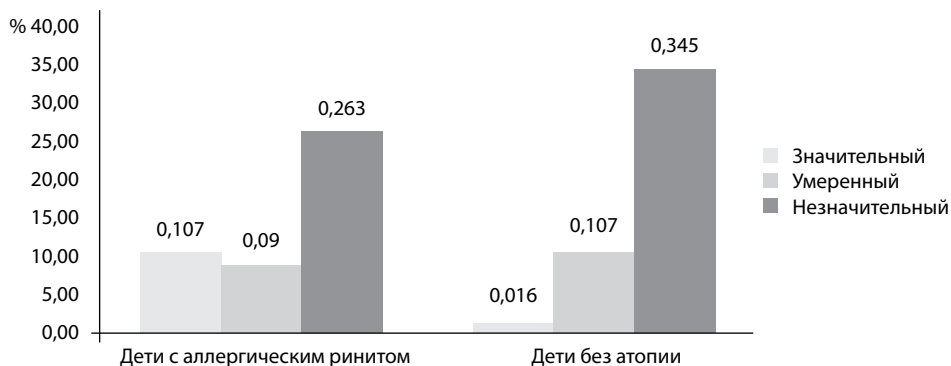
Кашель	В начале лечения		3-й день		7-й день	
	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646
Значительный	179 (15,4)	945 (9,8)***	125 (10,7)	154 (1,6)***	118 (10,1)	48 (0,5)***
Умеренный	220 (18,9)	2440 (25,3)***	105 (9)	1032 (10,7)	6 (0,5)	68 (0,7)
Незначительный	218 (18,7)	2132 (22,1)**	306 (26,3)	3328 (34,5)***	70 (6,0)	830 (8,6)**
Отсутствие кашля	547 (47)	4127 (42,8)**	628 (54)	5132 (53,2)	970 (83,4)	8700 (90,2)***

Примечания: \* р между группами <0,05; \*\* р между группами <0,01; \*\*\* р между группами <0,001.



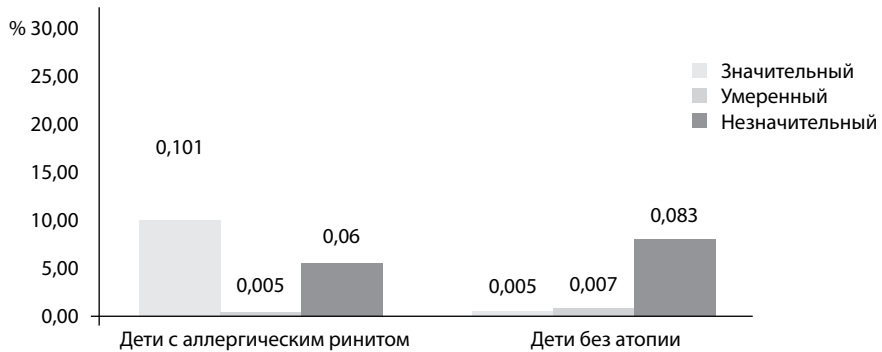
**Рис. 1. Интенсивность кашля у детей групп сравнения в начале лечения**

Fig. 1. The intensity of cough in children of the comparison groups at the beginning of treatment



**Рис. 2. Интенсивность кашля у детей групп сравнения на третий день лечения**

Fig. 2. The intensity of cough in children of the comparison groups on the third day of treatment



**Рис. 3. Интенсивность кашля у детей групп сравнения на 7-й день лечения**

Fig. 3. The intensity of cough in children of the comparison groups on the 7th day of treatment

в группе сравнения – с 9,8% до 1,6% (в 6,1 раза). На 7-й день лечения количество детей со значительным кашлем в группе с аллергическим ринитом почти не изменилось, в то время как у детей группы сравнения значительный кашель наблюдался лишь у 0,5% детей. Эти данные свидетельствуют о влиянии аллергического ринита на продолжительность кашля при острой респираторной инфекции у детей.

**Таблица 5**

**Эффективность применения препарата лизак у детей с острым тонзиллитом и фарингитом (количество детей (%))**

Table 5  
The effectiveness of lizak in children with acute tonsillitis and pharyngitis (number of children (%))

Эффективность	Врач		Пациент/родители	
	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646
Хорошо	1042 (89,5)	9058 (93,9)**	1033 (88,7)	8988 (93,2)**
Удовлетворительно	117 (10,1)**	582 (6,0)	127 (10,9)**	639 (6,6)
Плохо	5 (0,4)*	6 (0,1)	4 (0,4)	19 (0,2)

Примечания: \* р между группами <0,01; \*\* р между группами <0,001.

**Таблица 6**

**Переносимость препарата лизак у детей с острым тонзиллитом и фарингитом (количество детей (%))**

Table 6  
Tolerability of lizak in children with acute tonsillitis and pharyngitis (number of children (%))

Переносимость	Врач		Пациент/родители	
	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646	Основная группа, n=1164	Группа сравнения, n=9646
Хорошо	1054 (90,5)	9243 (95,8)**	1048 (90,0)	9141 (94,7)**
Удовлетворительно	106 (9,1)**	402 (4,2)	112 (9,6)**	501 (5,2)
Плохо	4 (0,4)*	1 (0,01)	4 (0,4)*	4 (0,1)

Примечания: \* р между группами <0,01; \*\* р между группами <0,001.

Большинство пациентов и их родителей в обеих группах (88,7–94,7%) определили хорошую эффективность и переносимость лечения (табл. 5 и 6).

С точки зрения врачей хорошая эффективность лечения отмечена у 89,5% детей основной группы и 93,9% детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Еще у 10,1% детей основной группы и 6,0% детей группы сравнения эффективность лечения была удовлетворительной.

Следует отметить, что и эффективность, и переносимость терапии у детей с аллергическим ринитом были достоверно хуже по сравнению с детьми группы сравнения.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая частоту острых респираторных инфекций в анамнезе у пациентов обеих групп, мы обнаружили, что среди пациентов с аллергическим ринитом количество детей, болеющих респираторными заболеваниями больше трех раз в год, было достоверно выше относительно группы сравнения – 10,7% и 7,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). Похожие данные были получены некоторыми другими исследователями. В частности, в работе Rantala A. и соавт. [3] была оценена связь между атопическими заболеваниями (аллергический ринит, аллергический дерматит и бронхиальная астма), уровнем специфических IgE и случаями инфекций верхних и нижних дыхательных путей в течение последних 12 месяцев среди 1008 взрослых в возрасте 21–63 лет. Взрослые с атопическими заболеваниями имели значительно выше риск инфекций дыхательных путей, который возрастал с увеличением уровня специфического IgE. Подобные данные были получены и у детей [25, 26].

Sütçü и др. [25], в отличие от данных предыдущих исследований, указывают на то, что количество эпизодов острых респираторных инфекций в год у детей с атопическими заболеваниями существенно не отличалось по сравнению со здоровыми детьми. Однако по данному этому же автора, дети с атопией имели более длительные эпизоды повторных инфекций дыхательных путей по сравнению с контролем.

В одном из популяционных исследований с использованием реестров как источников информации выявлен повышенный риск инвазивных пневмококковых заболеваний (включая сепсис, менингит и пневмонию) как у детей, так и у взрослых с атопическими заболеваниями [27].

Таким образом, с клинической точки зрения следует признать, что пациенты с аллергическим ринитом являются группой риска развития респираторных инфекций.

Сравнивая динамику лечения острого тонзиллита, сочетанного с острым фарингитом, у пациентов с аллергическим ринитом и детей без аллергических заболеваний, мы обнаружили более продолжительный период нормализации температуры тела (табл. 3), большую продолжительность кашля (табл. 4 и рис. 1–3) у пациентов с аллергическим ринитом. У этих же пациентов эффективность и переносимость лечения были ниже, чем у детей с респираторной патологией без аллергического ринита. Подобные данные представлены и в работах других авторов. В частности, на более длительные эпизоды инфекций дыхательных путей у детей с атопией по сравнению с контролем указывается и в исследовании Sütçü и др. [25].



## ■ ВЫВОДЫ

1. Клиническое исследование показало влияние аллергического ринита на клиническое течение острого тонзиллита и фарингита у детей. У пациентов 4–17 лет с острым тонзиллитом и фарингитом, протекающими на фоне аллергического ринита, наблюдаются более выраженная боль в горле ( $p < 0,001$ ), большая интенсивность ( $p < 0,001$ ) и продолжительность ( $p < 0,001$ ) кашля и более длительный период нормализации температуры тела ( $p < 0,05$ ).
2. У детей с сочетанным течением острого тонзиллита и фарингита, в том числе и на фоне аллергического ринита, использование препарата Лизак показало его хорошую переносимость и эффективность.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн – Марушко Ю.В.; литературный обзор – Гишак Т.В.; редактирование – Чабанович О.В.

**Authors' contribution:** concept and design – Marushko Yu.; literature review – Hyshchak T.; editing – Chabanovich O.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Masheyko AM. Analysis of the incidence of acute pharyngitis and tonsillitis and their poststreptococcal complications in children in Ukraine. *Social pharmacy in health care*. 2017;3(1): 14–22.
2. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):12.
3. Rantala A, Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e68582.
4. Martorano LM, Grayson MH. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. *Eur J Immunol*. 2018 Mar; 48(3):407–414.
5. Funakoshi U, Yonekura S, Iinuma T, Arimoto Y, Nakano A, Yamaide A, et al. The influence of tonsillectomy on allergic diseases in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Jan; 140:110503.
6. De Corso E, Lucidi D, Cantone E, Ottaviano G, Di Cesare T, Seccia V, et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *J Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Sep 5;20(11):68.
7. Wood RA. Pediatric asthma. *JAMA*. 2002;288(6):745–747.
8. Larsen JM, Brix S, Thysen AH, Birch S, Rasmussen MA, Bisgaard H. Children with asthma by school age display aberrant immune responses to pathogenic airway bacteria as infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1008–1013.
9. Walt EE, Selb R, Eckl-Dorna J, Mueller CA, Cabautan CR, Eiwegger T, et al. Betamethasone prevents human rhinovirus- and cigarette smoke-induced loss of respiratory epithelial barrier function. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–10.
10. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheel H, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043–1053.
11. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P, et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):951–963.
12. Tam JS, Jackson WT, Hunter D, et al. Rhinovirus Specific IgE Can Be Detected in Human Sera. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(5):1241–1243.
13. Smith-Norowitz TA, Mandal M, Joks R, et al. IgE anti-respiratory syncytial virus antibodies detected in serum of pediatric patients with asthma. *Hum Immunol*. 2015;76(7):519–24.
14. Baraldo S, Contoli M, Bazzan E, Turato G, Padovani A, Marku B, et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1307–1314.
15. Globinska A, Pawelczyk M, Piechota-Polańczyk A, Olszewska-Zięber A, Moskwa S, Mikolajczyk A, et al. Impaired virus replication and decreased innate immune responses to viral infections in nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):100–112.
16. Barberi S, Bernardo L, D'Auria E, Ferrara F, Tosi S, Incorvaia C, et al. Allergen immunotherapy and respiratory infections in children: an encouraging experience. *Minerva Pediatr*. 2018;70(1):1–4.
17. Barberi S, Ciprandi G, Verduci E. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(3):163–169.
18. Marushko YuV, Melnikov OF, Zelena NA, Movchan OS. Local therapy of acute pharyngitis. *Modern Pediatrics*. 2011;4(38):107–110.
19. Marushko YuV, Hyshchak TV. Rehabilitation of the oropharynx in infectious pathology in children. *Modern Pediatrics*. 2017;11(81):34–41.
20. Marushko YuV, Moskovenko OD, Duda OV, Ananchenko NB, Chabanovich OV. Experience with the combined drug lysozyme and dequalinium chloride in children with acute respiratory infections and aphthous stomatitis. *Modern Pediatrics*. 2013;7(55):98–103.
21. Abaturov OE. The use of the drug Lysozyme and dequalinium chloride in the treatment of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract in children. *Child health*. 2018;13(6):576–84.
22. Marushko YuV, Melnikov OF, Movchan OS. Experience in the use of dequalinium chloride and lysozyme in the treatment of diseases of the upper respiratory tract in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2014;7(63):63–68.
23. Marushko YuV, Melnikov OF, Zelena NA, Movchan OS. Current problems in the treatment of chronic tonsillitis of non-streptococcal etiology. *Health of Ukraine. Pulmonology, Allergology, Rhinology*. 2012;1:36–39.
24. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Allergic rhinitis». *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2019;2(115):28–43.
25. Sütçü M, Acar M, Aktürk H, Hançerli-Törün S, Salman N, Somer A. Recognizing immunodeficiency in children with recurrent infections: What are the predictive factors? *The Turk J Pediatr*. 2016;58(6):609–615.
26. Lin SW, Wang YH, Lee MY, Ku MS, Sun HL, Lu KH, Lue KH. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(1):70–75.
27. Jung JA, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):217–221.

Подана/Submitted: 21.10.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: iurii.marushko@gmail.com

---

## Лечить или не лечить – вот в чем вопрос, или Кашляй, дитя, на здоровье!



Бекетова Г.В.

В текущем году VIII Академическая школа педиатрии собрала благодаря комбинированному формату проведения (off/online) без малого 9 тыс. участников. Такой интерес к Школе со стороны практикующих специалистов Украины и других стран обусловлен рядом факторов, главные из которых – традиционно «звездный» состав спикеров, широкий спектр обсуждаемых тем и глубокое их освещение. А также актуальность, практичность, даже злободневность докладов, что, в свою очередь, позволяет практикующим специалистам получить ясные и развернутые рекомендации по диагностике и лечению заболеваний у детей.

Несменным модератором форума, задающим его уровень, является член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, профессор Бекетова Г.В. – заслуженный врач Украины, в повседневной работе сталкивающийся с «простыми» и «сложными» диагнозами, умело расставляющий акценты в практической педиатрии.

Сама Галина Владимировна в своем докладе обратилась к теме на первый взгляд обыденной – детскому кашлю, с которым чаще всего родители обращаются к участковому педиатру, семейному врачу, оториноларингологу.

«Кашель в практике врача первичного звена: лечить или наблюдать?» – так назвала свой доклад профессор Бекетова.

– Острые респираторные инфекции, в том числе COVID-19, сегодня, пожалуй, самая актуальная тема в любой стране мира. Человечество второй год живет в условиях пандемии абсолютно нового вируса. Мы научились взаимодействовать в социуме, определили наиболее распространенные клинические формы COVID-19, но, как предупредила нас ведущий украинский инфектолог профессор Голубовская Ольга Анатольевна, людям следует быть готовыми к появлению все более новых форм этого вируса и не бояться клинического патоморфоза заболевания. Сегодня полным ходом в мире проводится вакцинация, хотя тонкие механизмы иммунного ответа организма на нее пока в полной мере не расшифрованы. При этом вакцины против COVID-19 были созданы в максимально короткие сроки, и совсем не удивительно, что человечество разделилось на диаметрально противоположные лагеря: тех, кто готов вакцинироваться и уже вакцинировался, и тех, кто категорически против вакцинации. Однако, учитывая то, что COVID-19 является вакциноуправляемой инфекцией, целесообразно ориентировать пациентов именно на своевременную вакцинацию, а также на рациональную и безопасную терапию не только COVID-19, но и сезонных ОРВИ, которые часто проявляются кашлем.

Клинический случай: мальчик 11,5 месяца, родился от первой беременности при патологическом родоразрешении на 36-й неделе

гестации, привит по возрасту, аллергический анамнез не отягощен, пять раз болел ОРВИ. Последний раз – после контакта с заболевшим ОРВИ старшим братом. Жалобы на повышение температуры тела до 39,2 °С, заложенность носа и ринорею. На третий день заболевания появился частый малопродуктивный кашель. Мама промывала нос ребенка морской водой, давала достаточное количество жидкости, однократно антипиретик. Но на четвертые сутки ребенок стал плохо спать, у него снизился аппетит, в легких появились разнокалиберные влажные хрипы с обеих сторон, периоральный цианоз во время плача. Врач, учитывая вышеперечисленные симптомы, в том числе наличие влажных хрипов, поставил диагноз «острый бронхит, внебольничная пневмония?».

Именно на этом этапе диагностики очень важно определить: есть у ребенка пневмония или нет? Как известно, существуют ранние критерии или признаки внебольничной пневмонии у детей младшего возраста: повторный подъем температуры, поверхностное «порхающее» дыхание с включением дыхательной мускулатуры, периоральная крепитация, пенка в уголках рта, периоральный цианоз в состоянии покоя, крепитация в конкретных точках грудной клетки на глубине вдоха. Наличие этих признаков может свидетельствовать о том, что у ребенка начинается пневмония.

Возникает вопрос: как помочь маленькому пациенту – лечить кашель или подождать? И если лечить, то как и чем?

Что происходит, когда у ребенка начинается воспалительный процесс в респираторном тракте?

Ясность в трактовку клинической картины вносит знание физиологии. Способность дышать является одной из главных функций человека в его взаимосвязи с окружающей средой. Нарушение физико-химических свойств бронхиального секрета и соотношения его компонентов приводит к мукостазу, расстройству мукоцилиарного транспорта и является важным механизмом формирования кашлевого рефлекса. Поскольку организм перестал справляться с выведением секрета с измененными свойствами (мокроты), кашель становится единственным способом эффективного очищения дыхательных путей, способствующим нормальному дыханию.

Однако чем меньше ребенок, тем больше у него анатомо-физиологических особенностей. Для ребенка первых 2 лет жизни характерна повышенная гидрофильность тканей, а также физиологически меньший диаметр бронхов, более вязкий бронхиальный секрет с преобладанием слоя геля над слоем золя, из-за чего быстрее возникает кашель и нарушение дыхания. И всякий раз в подобных случаях, когда врач принимает решение о назначении симптоматических препаратов, в том числе и мукоактивных, следует опасаться негативных последствий их применения.

Какие есть рутинные подходы в ведении детей с кашлем на фоне ОРВИ? Согласно международной стратегии ВОЗ/ЮНИСЕФ «Интегрированное ведение болезней детского возраста» прежде всего оценивают симптомы опасности, классифицируют состояние ребенка по так называемому «принципу светофора», консультируют родителей по вопросам питания, ухода, повторного обращения, дают

организационные рекомендации при кашле у ребенка: о необходимости увлажнения воздуха в помещении, профилактики курения в семье, адекватной гидратации пациента, обеспечения свободного носового дыхания, о важности приподнятия кровати со стороны головы на 15 градусов и др.

Согласно рекомендациям Французского агентства по санитарной безопасности продукции здравоохранения при кашле у детей необходимо промывать носовые ходы морской водой, особенно перед едой, приподнимать голову и грудную клетку ребенка, особенно во время сна, обеспечивать поступление свежего воздуха, проветривать помещение, при необходимости проводить дыхательную лечебную гимнастику и дренажный массаж. Нельзя курить дома, даже вне комнаты, где спит ребенок, ни в коем случае при продуктивном кашле не использовать противокашлевые препараты, которые могут препятствовать выведению мокроты из дыхательных путей с развитием так называемого «синдрома затопления легких». У детей до 2 лет без консультации врача не применяют мукоактивные препараты. Когда же следует обращаться к врачу? В случае, когда высокая температура сохраняется 3 дня и более, при слабости ребенка и потере активности, если у больного затруднено дыхание и есть проблемы с кормлением, при длительности кашля больше 4 дней без улучшения.

Что рекомендуют американские коллеги при ОРВИ? Прежде всего, не назначать противокашлевые средства детям первых шести лет жизни (A I), а для улучшения дренажной функции респираторного тракта необходимо снизить вязкость секрета, перевести непродуктивный кашель в продуктивный, то есть использовать симптоматические мукоактивные средства, улучшающие эффективность кашля.

На сегодня мукоактивных средств на фармацевтическом рынке достаточно много. Однако для детей раннего возраста их перечень очень ограничен, за исключением амброксола.

Амброксол – это мукокинетик с непрямым муколитическим действием, который улучшает проникновение антибактериальных препаратов в легочную ткань, повышает их концентрацию именно в очаге воспаления. Препарат снижает гиперактивность бронхов, предотвращая развитие бронхоспазма. Это свойство делает амброксол препаратом выбора для облегчения кашля у пациентов с бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями.

Амброксол имеет три основных механизма действия: разжижает секрет, уменьшая его вязкость и не увеличивая объем. Облегчает природный процесс очищения бронхов и имеет отхаркивающее действие. Сохраняет и стимулирует синтез сурфактанта в дыхательных путях. Эти свойства молекулы чрезвычайно важны при использовании у детей до 2 лет жизни без риска для их здоровья. Кроме этого, амброксол является муколитиком непрямого действия. Это означает, что он усиливает продукцию жидкого секрета слизистыми железами, нормализует соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, благодаря чему снижается вероятность формирования мукостаза и, соответственно, уменьшается риск присоединения вторичной флоры. Нельзя не упомянуть и о дополнительных эффектах амброксола, таких как противовоспалительный, местный анестезирующий и

противовирусный, особенно при риновирусной инфекции. Известно, что риновирусы в 40–50% случаев являются причиной острых респираторных инфекций у детей. Противовирусный эффект амброксола реализуется благодаря уменьшению экспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые являются рецепторами к 90% штаммов риновирусов.

В настоящее время свойства молекулы амброксола продолжают тщательно изучаться. Один из последних выявленных эффектов касается ее способности тормозить активность хлорных каналов, что очень важно при лечении муковисцидоза. Выявленный эффект амброксола стимулировать процесс аутофагии открывает новые возможности в повышении эффективности лечения таких тяжелых заболеваний, как болезнь Гоше и паркинсонизм.

Эффективность и безопасность амброксола имеет большую доказательную базу, поскольку в мире проведено более 90 мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, результаты которых доказали способность амброксола уменьшать количество и вязкость мокроты при бронхопульмональных заболеваниях у детей, снижать частоту и интенсивность кашля, а также увеличивать концентрацию антибиотиков в бронхолегочном секрете, что повышает эффективность антибактериальной терапии.

В последнее время получены новые данные о том, что молекула амброксола *in vitro* препятствует соединению гликопротеина SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2, ингибирует его репликацию, активирует феномен аутофагии с уничтожением некоторых вирусных белков, способствует усилению активности местных защитных молекул, которые участвуют в репликации респираторных вирусов.

На рынке Украины востребованным препаратом амброксола является Аброл – высококачественное лекарственное средство от отечественной компании «Kusum Pharm».

Препарат успешно используется при лечении острых и хронических бронхопульмональных заболеваний, протекающих с нарушением бронхиальной секреции и выведения мокроты. Существуют формы и дозировки для разных возрастных групп, в том числе для детей с момента рождения.

Важно также отметить, что с 2012 г. амброксол включен в перечень жизненно важных препаратов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения как средство с оптимальным соотношением эффективности, безопасности и стоимости.

Подводя итоги, важно подчеркнуть, что Аброл – препарат с выраженными непрямым муколитическим, мукокинетическим и мукорегуляторным эффектами, способствующими снижению вязкости мокроты, улучшению отхаркивающей функции, нормализации состава и объема мокроты, облегчению кашля. За счет дополнительных механизмов действия препарат эффективен на всех этапах развития кашля. Он способствует уменьшению воспаления и боли, повышает эффективность антибактериальной терапии, ускоряет выздоровление и предотвращает развитие бактериальных осложнений.

Так стоит ли купировать кашель у детей первых лет жизни при ОРВИ, или наблюдать, как протекает заболевание? Учитывая

анатомио-физиологические особенности детей младшего возраста и современные условия пандемии COVID-19, без сомнения, необходимо купировать катаральные явления, в том числе и кашель, не только для улучшения качества жизни пациента и предупреждения формирования бактериальных осложнений, но и для уменьшения вероятности заражения окружающих. И для реализации этой цели в арсенале практического врача есть высокоэффективные и безопасные амброксолсодержащие препараты.

При этом врач не должен забывать о симптомах тревоги при кашле у детей, поскольку в этих ситуациях недостаточно муколитической терапии. Речь о выраженной одышке у ребенка, особенно в состоянии покоя и ночью, наличии хронических эпизодов повторного продуктивного кашля, системных симптомов (повышение температуры, снижение массы тела, задержка развития), затруднении во время приема пищи (рвота, поперхивание), повторных рекуррентных пневмониях, стридоре или иных респираторных шумах, отклонениях от нормы при физикальном обследовании легких, а также на рентгенограмме и КТ.

Рационально подобранная симптоматическая терапия позволяет быстро улучшить качество жизни пациента и минимизировать риски инфицирования других людей, что особенно важно в период пандемии.

Подготовила Виктория Ровенская

## Кетонурический синдром у детей: современный подход к диагностике и лечению

7–9 октября 2021 г. в Киеве состоялась IX Академическая школа педиатрии, в рамках которой традиционно был рассмотрен весь спектр ключевых проблем в педиатрической практике: болезни дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, гастроэнтерологические заболевания и многие другие патологии. Мероприятие из года в год объединяет специалистов, дает возможность по diskutieren и широко обсудить назревшие вопросы в профессиональной среде в кругу единомышленников. Безусловно, все это поможет найти ответы на многие вопросы, расширить привычные взгляды и улучшить тем самым качество медицинской помощи маленьким пациентам – будущему нации.

Председатель ассоциации педиатров г. Киева, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, заслуженный врач Украины, эксперт Минздрава Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна Бекетова прочитала лекцию по одному из наиболее актуальных вопросов в практике детского врача, требующих пристального внимания и особого подхода к диагностике и лечению, – кетонурии.

Очень часто специалисты в клинической практике встречаются с ацетонурическим (кетонурическим) синдромом, который представляет собой совокупность симптомов, обусловленных повышенным содержанием в сыворотке крови/мочи кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и  $\beta$ -оксимасляной кислот). Распространенность ацетонурического синдрома, согласно эпидемиологическим исследованиям, составляет около 2% школьников на территории Европы, в Украине от данной патологии страдают 4–6% детей в возрасте от 1 года до 12 лет, половина из которых нуждается в стационарном лечении с применением парентеральной регидратации. Среди характерных особенностей ацетонурического синдрома на современном этапе можно отметить стремительное увеличение регистрируемых случаев заболевания и так называемое омоложение патологии.

Как известно, врачу нужно уметь не только правильно диагностировать это патологическое состояние, но и точно формулировать диагноз, ориентируясь при этом на общепринятые дефиниции. Профессор Г.В. Бекетова сделала акцент на корректности использования терминологии в соответствии с МКБ-10, ведь в практике распространено употребление таких дефиниций, как «ацетонемический синдром», «синдром ацетонемической рвоты», «недиабетический кетоацидоз», «периодический синдром» и ряд других, зачастую мифических, как отметила Галина Владимировна, названий. Однако в Международной классификации болезней 10-го пересмотра и зарубежной литературе ацетонемический синдром не выделяется ни как самостоятельная нозологическая форма, ни как синдром. В МКБ-10 приводятся другие состояния, в частности в подрубрике G43.A1 обозначен синдром циклической рвоты (CVS),

который есть и в Римских критериях IV (2016 г.). Кроме синдрома циклической рвоты, в МКБ-10 также в разделе R10-R19 «Симптомы и признаки, касающиеся органов пищеварения и области живота» выделяют следующие разделы: R11 – «Тошнота и рвота», E16.2 – «Гипогликемия, неуточненная (в том числе кетотическая гипогликемия)», R80-R82 – «Отклонения от нормы, выявленные при исследовании мочи, если диагноз болезни не установлен», где R82.4 «ацетонурия (кетонурия)». Обращено внимание на то, что терминологическая дефиниция «нервно-артритический диатез», которую ранее активно использовали педиатры в странах на постсоветском пространстве, в настоящее время является устаревшей и не используется в клинической практике и научной литературе, соответственно. С точки зрения докладчика, понятие «синдром ацетонемической рвоты» нужно заменить на R11 – «тошнота и рвота» или R82.4 «ацетонурия (кетонурия)», которые представлены в МКБ-10.

Ацетонурическому (кетонурическому) синдрому подвержены не все дети, а только те, у которых есть предрасположенность к определенным метаболическим нарушениям. Конституциональные особенности ребенка обуславливают возникновение данного синдрома, что характеризуется повышенной возбудимостью и быстрым истощением центральной нервной системы. Также развитию кетоза способствуют особенности метаболизма: снижение интенсивности процессов утилизации кетоновых тел, меньшее количество запасов гликогена в печени при более высоком уровне метаболизма. Вследствие ацидоза (кетоацидоза) наступает обезвоживание, потеря электролитов (калия, хлора), дефицит энергии, метаболический ацидоз, требующий обязательной медикаментозной коррекции и дальнейшего наблюдения специалиста. При наличии стрессогенных факторов у таких детей может развиваться острое нарушение обменных процессов, что клинически проявляется ацетонурическим синдромом, ассоциированным с незрелостью ферментных систем преимущественно печени.

Ацетонурический синдром у детей является специфическим маркером высокого риска развития социально значимых соматических заболеваний у взрослых, таких как сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, подагра, метаболический синдром, психические расстройства.

Наиболее выраженным проявлением обменных нарушений, требующих интенсивной врачебной помощи, является ацетонурический криз, возникающий спонтанно или после предвестников, который характеризуется тошнотой, повторной длительной рвотой, бледностью кожи, отсутствием аппетита. Вызвать ацетонурический криз могут разные факторы: обострение хронических заболеваний пищеварительного тракта, острые респираторные или диарейные инфекции, сильный испуг, физическое перенапряжение, эмоциональная нагрузка, боль, стресс, нарушение питания. У таких детей при дыхании ощущается запах ацетона, наблюдаются гиподинамия, выраженная слабость, сонливость, абдоминальный болевой синдром (схваткообразные боли, задержка стула), дегидратация. Возможны гемодинамические нарушения, которые отмечаются в виде снижения артериального давления, ослабления тонов сердца, тахикардии. В тяжелых случаях и при отсутствии адекватной терапии возможно развитие кетонурической комы.



Метаболической основой ацетонурического синдрома является стимуляция липолиза для обеспечения энергетических потребностей организма при абсолютной или относительной недостаточности углеводов. В норме катаболические пути углеводного, белкового и жирового обменов пересекаются в цикле Кребса (цикле трикарбоновых кислот), что является универсальным путем энергообеспечения организма. Для нормального энергетического обеспечения организма необходим ацетил-КоА, который синтезируется в печени из жирных кислот. В условиях нормального обмена главным путем метаболизма ацетил-КоА является реакция с оксалоацетатом (первая реакция цикла Кребса) с последующим образованием энергии. Часть ацетил-КоА используется для ресинтеза жирных кислот и холестерина. Лишь незначительная доля ацетил-КоА идет на образование кетоновых тел. При усилении липолиза образуется чрезмерное количество ацетил-КоА. При дефиците углеводов оксалоацетат используется для синтеза глюкозы, что уменьшает использование ацетил-КоА в цикле Кребса. Также снижается активность ферментов, которые активируют ресинтез холестерина и желчных кислот. В результате остается только один путь утилизации ацетил-КоА – образование кетоновых тел. Их уровень превышает функциональные возможности печени по их утилизации, что приводит к кетонемии и кетонурии, развитию метаболического криза, который проявляется интоксикацией и неукротимой рвотой.

В рвотном рефлексе задействованы три главных компонента: рвотный центр, хеморецепторная триггерная зона, периферическая нервная система с определенными рецепторами. Для профилактики развития и купирования синдрома рвоты может быть использован селективный блокатор серотониновых рецепторов 3-го типа.

В ряде случаев диагностика ацетонурического (кетонурического) синдрома не вызывает трудностей у врачей, поскольку базируется на оценке характерных клинических признаков и объективных данных, результатов клинико-лабораторных исследований (экспресс-тест на кетоны, общий анализ крови, общий анализ мочи и анализ крови с определением уровня глюкозы). Обнаружение кетоновых тел в моче становится косвенным показателем кетонемии/ацетонемии. При выполнении экспресс-теста на кетоны необходимо помнить, что в практике врача-педиатра могут встречаться случаи яркой клинической картины кетацидоза при отрицательном экспресс-тесте на кетоновые тела, что происходит вследствие несоблюдения ряда технических условий.

При проведении дифференциальной диагностики ацетонурического синдрома следует прежде всего исключить наличие острой хирургической патологии, при которой дети нуждаются в наблюдении хирурга, и кишечных инфекций, требующих бактериологического и вирусологического обследования. В некоторых случаях при стойкой рвоте необходимо исключить недостаточность надпочечников, аддисонический криз, представляющий собой тяжелое эндокринное расстройство, развивающееся как результат внезапного выраженного снижения либо абсолютного прекращения синтеза гормонов корой надпочечников. Также необходимо помнить о том, что эпилепсия в детском возрасте характеризуется значительным полиморфизмом приступов, которые могут проявляться клиникой ацетонурического синдрома.

Диагностически важным аспектом на этапе первичного обращения детей с ацетонурическим синдромом является исключение клинической манифестации сахарного диабета. Дети с ацетонурическим синдромом составляют группу риска по развитию сахарного диабета (при наличии соответствующего семейного анамнеза). Такие пациенты подлежат обязательному своевременному всестороннему обследованию и диспансерному наблюдению у врача-эндокринолога для диагностирования отклонений на раннем этапе. Особыми признаками, которые призваны насторожить врача, считаются ацетонемический (ацетонурический) кризис на первом году жизни ребенка, эпизоды ацетонурии, повторяющиеся 3 и более раз на протяжении года, наличие в семейном анамнезе сахарного диабета и гиперурикемии.

Лекция профессора Г.В. Бекетовой сопровождалась демонстрацией клинического случая. Мальчик, 7 лет, госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит с жалобами на сильную боль в эпигастральной и околопупочной области, тошноту, многократную рвоту с примесью желчи, отсутствие аппетита, слабость. Жалобы возникли остро, после пищевой погрешности. Состояние ребенка было средней тяжести за счет интоксикации, температура тела 37,5 °С, наблюдались выраженная слабость, на щеках румянец, гиперемия слизистой оболочки глотки, сухость губ. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы патологических изменений не обнаружено, менингеальные знаки отсутствуют. При пальпации в верхней и средней области живота болезненность. В крови уровень амилазы/липазы в норме, гипогликемия. В моче отмечены лейкоциты 1–2 в п/з, эритроциты 0–1 в п/з, большое количество оксалатов, глюкоза отсутствует, кетоны «++++». Важным критерием для постановки основного диагноза явился семейный анамнез (бабушка страдает сахарным диабетом 2-го типа, дедушка – подагрой). На основании вышеприведенных данных пациенту был установлен диагноз «острый гастрит, ацетонурический синдром».

От врача требуется правильный выбор тактики лечения, поскольку от этого зависит восстановление здоровья пациента и его качество жизни. В период кетонурического криза приоритетным в соответствии с рекомендациями действующих клинических протоколов считается симптоматическая терапия высокоселективными антагонистами рецепторов серотонина 3-го типа, направленная на быстрое купирование рвоты, активная регидратация, высококалорийная диета (включающая введение в рацион ребенка бананов, риса, подсушенного хлеба, чая, а в дальнейшем и йогурта) и метаболическая коррекция.

Эффективным и безопасным препаратом, зарекомендовавшим себя в облегчении симптомов и лечении тошноты и рвоты, в том числе и при кетонурическом синдроме, является Сусприн (ондансетрон) – быстродействующий высокоселективный антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ). Среди преимуществ данного лекарственного средства необходимо отметить специфику действия: блокирование периферических и центральных 5-НТЗ (серотониновые рецепторы), уменьшение раздражения рвотного центра и, как следствие, купирование рвоты различного генеза на всех уровнях.

Дозировка препарата зависит от массы тела ребенка ( $\leq 10$  кг – 2,5 мл (2 мг) перорально каждые 12 ч.,  $> 10$  кг – 5 мл (4 мг) перорально каждые 12 ч.). В случаях синдрома циклической рвоты целесообразно использование высоких доз препарата. Важным является тот факт, что Сусприн (ондансетрон) разрешен к применению у детей начиная с 6 месяцев жизни, что свидетельствует о его высоком профиле безопасности.

Сусприн (ондансетрон) имеет мощную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности при лечении острого гастроэнтерита, ротавирусной инфекции, которые также сопровождаются рвотным синдромом. Кроме того, препарат отлично зарекомендовал себя для подавления тошноты и рвоты, возникающих у онкологических пациентов на фоне проведения химиотерапевтического лечения.

Таким образом, Сусприн (ондансетрон), антагонист 5-HT<sub>3</sub> рецепторов серотонина:

- в основном используется как противорвотное средство с эффективностью около 62%;
- уменьшает как тошноту, так и рвоту;
- эффективен для купирования тошноты и рвоты любого генеза;
- не требует постоянного лабораторного контроля биохимических показателей;
- хорошо переносится пациентами любого возраста.

NB! Важно отметить, что есть ряд исследований, в которых доказана безопасность применения Сусприна у детей в дозе до 32 мг. Случаи передозировки в настоящее время не описаны, поэтому повышение при необходимости дозировки Сусприна (ондансетрона) не вызывает опасений у специалистов.

Эффективность препарата и высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать его для широкого внедрения в медицинскую практику для купирования тошноты и рвоты.

Стремительный прогресс в области диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики распространенных патологических состояний и заболеваний, повышение осведомленности медицинских специалистов и развитие фармацевтической сферы позволяют на ранних этапах выявлять и купировать кетонурический синдром, предотвращая возникновение его тяжелых и даже жизнеугрожающих последствий.

Подготовила Мария Игнатенко

---

# Острые риносинуситы – актуальная проблема в педиатрической практике.

Комментарии профессора А.Л. Косаковского



Косаковский А.Л.

В рамках прошедшей 7–9 октября 2021 г. в Киеве IX Академической школы педиатрии поднимались и рассматривались наиболее актуальные на текущий момент темы. Одна из них – острые респираторные инфекции, в т. ч. острые риносинуситы. Профессиональный взгляд известного украинского детского оториноларинголога профессора Косаковского А.Л. на проблему риносинуситов, без преувеличения, интересен педиатрам, семейным врачам и детским оториноларингологам Украины. Его доклад «Острый риносинусит у детей: избранные вопросы» фактически и стал своеобразным экскурсом в проблему этого заболевания и дал ответы на вопросы профилактики и лечения патологии.

Проблема острого риносинусита актуальна во всем мире в связи со значительной распространенностью заболевания. Практикующий врач первого контакта сталкивается с ней каждый день на приеме в поликлинике. На сегодня в соответствии с международным консенсусным документом EPOS-2020 четко сформулированы дефиниции (риносинусит, а не отдельно ринит и синусит), клинические критерии, стандартные подходы к диагностике и терапии заболевания. Острый риносинусит – это заболевание длительностью до 12 недель, которое завершается полным выздоровлением. Оно определяется как внезапное появление 2 или более таких симптомов, как двусторонняя заложенность носа, ринорея передняя и задняя, а также дневной и/или ночной кашель. Патогенетической сущностью заболевания является воспаление слизистой оболочки носа и его придаточных пазух с наличием/отсутствием обструкции (блокады) соустьев. Принципиально значимым является выделение клинических форм острого риносинусита – вирусной, поствирусной и бактериальной, поскольку это имеет большое значение для выбора тактики лечения заболевания. Острый вирусный риносинусит характеризуется поражением слизистой оболочки носа и придаточных пазух без обструкции соустья. Длительность его – 5–7 дней, и это соответствует проявлениям острой респираторной вирусной инфекции.

Об остром бактериальном синусите мы говорим, когда заболевание длится более 10 дней и характеризуется фебрильной температурой тела (выше 38 °С), локальной болью в области проекции придаточных пазух (чаще с одной стороны), повышением уровня СОЭ, прокальцитонина, СРП. Очень важно помнить, что в диагнозе врач указывает, какой вариант острого риносинусита есть у пациента – вирусный, поствирусный или бактериальный. Следует отметить, что не только при сезонных ОРВИ мы можем наблюдать острый риносинусит, но также при COVID-19. Об этом не так часто говорят, но в научной литературе приводятся характерные для COVID-19 симптомы: заложенность носа,

чихание, кашель, постназальная ринорея, густые выделения из носа, боль в области лица. Они, как упоминалось ранее, характерны для острого риносинусита. Далее следуют менее частые: потеря обоняния, вкуса, слуха.

Лечение заболевания, разумеется, базируется на данных доказательной медицины. В этом контексте необходимо использовать национальный унифицированный клинический протокол. Сейчас он пересматривается, и уже в следующем году туда будет внесен ряд необходимых правок, учитывая рекомендации EPOS-2020. При этом базовое лечение остается прежним: патогенетическим и симптоматическим, с использованием анальгетиков, назального лаважа, деконгестантов (при остром вирусном риносинусите), интраназальных и пероральных глюкокортикостероидов (при поствирусном риносинусите) и антибиотиков (при бактериальном риносинусите). Промывание полости носа (назальный лаваж) солевыми растворами (изотоническими/гипертоническими) также остается в перечне рекомендаций. Считается, что на сегодня нет достаточной доказательной базы относительно эффективности деконгестантов, однако для взрослых этот вопрос снят. В отношении детей наши американские и сингапурские коллеги успешно используют данные препараты, их применение заметно улучшает качество жизни пациента. Что касается антибактериальной терапии, то могут быть назначены аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды или фторхинолоны. В некоторых случаях нельзя исключать и хирургическое вмешательство.

Первым этапом лечения острых риносинуситов в соответствии с EPOS-2020 является очищение слизистой оболочки: разжижение и удаление вязкого секрета, удаление инфекционных агентов, продуктов клеточного разложения, возобновление условий функционирования мукоцилиарного транспорта, уменьшение воспаления слизистой оболочки носа и остиомеатального комплекса, возобновление дренажной функции выходных отверстий пазух. Комплекс этих мер – не что иное как создание оптимальных условий для действия назальных деконгестантов и топических кортикостероидов.

В отношении кортикостероидов заметим, что, возможно, ожидания от их применения, изложенные в EPOS-2020, несколько завышены, но тем не менее применение оправдано. Они стабилизируют клеточные мембраны, снижают проницаемость капилляров, уменьшают количество тучных клеток и базофилов, значительно снижают количество эозинофилов и Т-клеток в эпителии, уменьшают уровень лейкотриенов в слизистой оболочке. Когда встает вопрос, какой лекарственный препарат выбирать для лечения острого поствирусного риносинусита, врач, взвесив все за и против, безусловно, должен рекомендовать эффективное, безопасное и качественное лекарственное средство, которым в данном случае является мометазона фураат. Он начинает действовать уже через 7–12 часов после приема. Чрезвычайно важной является его системная биодоступность, которая не превышает 0,1%, в то время как у дексаметазона – более 80%.

Страшно вспомнить, как оториноларингологи десятилетия назад рекомендовали так называемые сложные капли, которые изготавливали в аптеке. Это была поистине «гремучая» смесь. Сегодня фармацевтическая промышленность предлагает готовые препараты с четко

выверенными дозировками и составом, прогнозируемым фармакологическим действием.

В начале лечения острого вирусного риносинусита используют анальгетики (парацетамол и ибупрофен), в частности, хорошо известный в Украине препарат, содержащий ибупрофен (суспензия БлокМАКС для детей). Это препарат первого ряда для применения у детей с лихорадкой, болью и воспалением, который, согласно исследованиям, сопоставим по эффективности с парацетамолом, а в некоторых случаях и превосходит его, если речь идет о противовоспалительном эффекте.

Что касается деконгестантов, то есть три основных поколения этих препаратов: нафазолин, ксилометазолин и оксиметазолин. Нафазолины – препараты первого поколения, короткого действия – всего 4–6 часов, с целым рядом негативных влияний. Их назначение не имеет смысла, особенно у детей. В то же время оксиметазолин действует 10–12 часов. Однако если посмотреть на другой показатель – всасываемость, то у нафазолинов он достигает 67%, а у оксиметазолинов – всего 0,06%. В период с 2000 по 2004 г. в Республиканскую детскую клинику «ОХМАТДЕТ» ежегодно поступали около 50 детей с лекарственными отравлениями, полученными в результате передозировки капель для носа на основе нафазолинов (нафтизин, санорин). Кроме того, еще одной причиной отравлений данными препаратами было токсическое действие консерванта борной кислоты, которая входит в состав назальных капель. Так было и в ряде случаев, когда недавно родившие женщины обрабатывали соски молочных желез борной кислотой и младенцы умирали от отравления. Однако это было установлено позже. Немаловажным представляется и то, что препараты назначались в каплях, а это весьма относительная точность в дозировании. Сейчас проблема решена за счет использования высокотехнологичных дозаторов. Важно понимать, что использование назальных деконгестантов обосновано и целесообразно. Однако, если применять повышенные дозировки, можно получить эффект рикошета. Даже в случаях, когда в качестве консерванта вместо борной кислоты используется бензалкония хлорид, функция мукоцилиарного транспорта значительно нарушается. Исходя из этого, напрашивается вывод: когда нарушается мукоцилиарный клиренс, происходит адсорбция бактерий, вирусов, которые попадают на слизистую оболочку и на клетки.

В отношении антибиотиков и их назначения при остром риносинусите отметим следующее. Сегодня эта группа препаратов назначается только очень незначительной части пациентов, только при наличии бактериального риносинусита. Важно помнить о том, что антибиотики никогда не назначаются с целью профилактики. Продолжительность антибактериального лечения у детей может достигать 10–14 дней. В этом случае справедливо возникает вопрос: какой антибиотик выбрать? Если ребенок полностью привит, в том числе и против пневмококков, назначаются препараты первой линии. В противном случае – цефалоспорины, например цефиксим. В Украине широко используют препарат Сорцеф, содержащий цефиксим. Это лекарственное средство относится к цефалоспорином третьего поколения. Применяется перорально, имеет высокую терапевтическую эффективность и безопасность, используется в стационарах и амбулаторно, обладает мощным

бактерицидным действием, имеет широкий антимикробный спектр действия. Сорцеф применяется при лечении бактериально-ассоциированных заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей, острого среднего отита, инфекций мочевыводящих путей. Американские оториноларингологи провели исследование эффективности и безопасности цефиксима при лечении острого бактериального риносинусита и получили весьма впечатляющий результат – 90% клинически вылеченных пациентов. Цефиксим позволяет осуществлять так называемую ступенчатую антибиотикотерапию в случаях тяжелого протекания болезни, когда начинают терапию с парентеральных цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон). На этапе клинического улучшения пациента переводят на пероральный прием цефалоспоринов этого же поколения (например, цефиксим). Ступенчатая антибиотикотерапия сокращает продолжительность парентерального введения антибиотика, уменьшает стоимость лечения, сокращает срок пребывания пациента в стационаре и сохраняет терапевтическую эффективность на высоком уровне. Все это возможно при правильно выбранной терапии, которая должна включать и применение пробиотиков, особенно на стадии восстановления.

На основании вышесказанного можно сделать следующие выводы: лечение острого риносинусита по-прежнему остается важнейшим вопросом в практике не только оториноларингологов, но и педиатров, семейных врачей и врачей смежных специальностей. В лечении пациентов, страдающих острыми риносинуситами, необходимо руководствоваться рекомендациями, основанными на доказательствах, и отдавать предпочтение препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью.

Подготовила Виктория Ровенская



Редакция журнала «Педиатрия Восточная Европа» поздравляет уважаемую Аллу Петровну с ее юбилеем. Желаем Вам благодарных учеников, новых достижений в науке и личных успехов.

ВОЛОХА АЛЛА ПЕТРОВНА

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней и детской иммунологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика

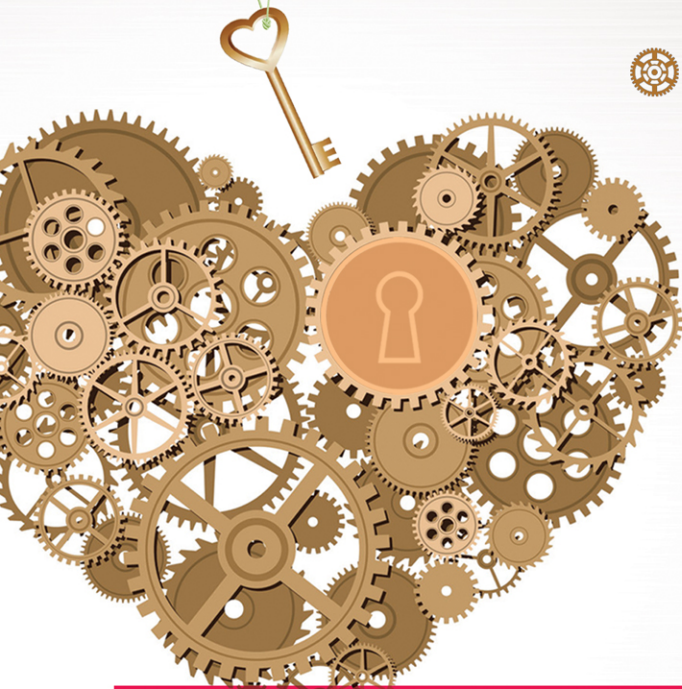
- **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**
- Путь в педиатрию начался с первых дней учебы в Киевском медицинском институте имени А.А. Богомольца. Это был очень интересный путь в страну познания здоровья и болезни.
- **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**
- Мой первый наставник в практической школе педиатрии – Соловей Людмила Владимировна (Киевская областная клиническая больница). Научный руководитель и учитель в иммунологии – профессор Чернышова Людмила Ивановна.
- **Какие пункты клятвы Гиппократова наиболее значимы лично для Вас?**
- Клятва Гиппократова – это система ценностей, она сквозь тысячелетия остается путеводителем для всех врачей. Мне кажется, все постулаты, сформулированные еще на заре цивилизации, остаются актуальными сегодня.
- **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**
- Профессионализм и этика.
- **Какова сфера Ваших научных интересов?**
- Инфекционные болезни и их иммунопрофилактика, иммунитет и иммунодефициты.
- **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**
- Возможность применить свои знания в помощи пациентам и поделиться опытом с коллегами, проводить научный поиск новых методов лечения вместе с единомышленниками.
- **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**
- Общение с друзьями, знакомство с новыми интересными людьми.



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «АКАДЕМФАРМ»

# САРТАНЫ-НАН

## КЛЮЧ К СЕРДЦУ ПАЦИЕНТА



**ТЕЛМИСАРАН-НАН**



**КАНДЕСАРАН-НАН**



**ЛОЗАРТАН-НАН**



**ЛОЗАР Н**



**ВАЛСАРАН-НАН**



**КО-ВАЛСАРАН**



**ВАЛСАМЛОДИН**

**СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 43%<sup>1</sup>**

**СНИЖЕНИЕ РИСКА НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 25%<sup>2</sup>**

**СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 29%<sup>3</sup>**

**СНИЖЕНИЕ ПРОТЕИНУРИИ 35%<sup>4</sup>**

**СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХПН 28%<sup>4</sup>**

**СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ 13%<sup>5</sup>**

**УЛУЧШЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ 46%<sup>6</sup>**

1. William J Elliott, Peter M. Meyer Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.

2. Hyon K Choi, professor of medicine, Lucia Cea Soriano, epidemiologist, Yuqing Zhang, professor of medicine, and Luis A Garcia Rodriguez, director. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ. 2012; 344: d8190.

3. Jeff S Healey, Adrian Baranchuk, Eugene Crystal, Carlos A Morillo, Michael Garfinkle, Salim Yusuf, Stuart J Connolly. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardio. 2005 Jun 7;45(11):1832-9.

4. B M Brenner, M E Cooper, D de Zeeuw, W F Keane, W E Mitch, H H Parving, G Remuzzi, S M Snapinn, Z Zhang, S Shahinfar, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):861-9.

5. M Burnier. Angiotensin II type 1 receptor blockers. Circulation 2001 Feb 13;103(6):904-12.

6. Rainer Dusing. Effect of the AT1-antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Am J Hypertens (2003) 16, 112A-113A.

Реклама. Лекарственные препараты. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Имеются особые условия применения в период беременности. Препарат Ко-валсартан и Валсамлодин противопоказаны в период беременности.



**Производитель:** Государственное предприятие "АКАДЕМФАРМ",  
220141. г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,  
тел./факс 8(017) 268-63-64



Миллионы детских поп  
БЕЗ ОПРЕЛОСТЕЙ  
были чисты



Лечение и профилактика опрелостей

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

НЕТ НИКАКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МАЗИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ГП ГРЕНЦАХ ПРОДУКЦИОНС ГМБХ, ГЕРМАНИЯ ДЛЯ БАЙЕР КОНСЬЮМЕР КЭР АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

