

Особенности лечения вирусных инфекций, пиелонефрита и пищеварительных нарушений у детей

По материалам Второго академического симпозиума по педиатрии

1-3 марта 2018 года в г. Трускавце состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Второй академический симпозиум по педиатрии», включавшая лекции и выступления ведущих специалистов, заседания дискуссионного клуба, а также мастер-классы. В мероприятии приняли участие врачи-педиатры и профильные специалисты из различных регионов страны.



Выступление заведующего кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора Александра Евгеньевича Абатурова (г. Днепропетровск) было посвящено интерферонотерапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей.

— Интерферон был открыт А. Isaacs и J. Lindenmann в 1957 г. Ученые показали, что клетки куриной эмбриональной ткани (хорион-аллантоисной оболочки), инфицированные вирусом гриппа, продуцируют белок, препятствующий репликации вирусов. Семейство интерферонов включает три типа: тип I (вирус-индуцированные), тип II (иммунные) и тип III. Под регулирующим влиянием интерферонов I типа находится транскрипция более тысячи генов, а также многие физиологические процессы (M.I. Rotger et al., 2010). Вопреки распространенному мнению, интерфероны являются не вирицидными средствами, а модуляторами экспрессии генов и медиаторами воспаления, модифицирующими течение инфекционных заболеваний. Индукция синтеза эндогенных интерферонов представляет собой очень сложный процесс.

Противовирусное действие интерферонов заключается в том, что двухцепочечная РНК-зависимая протеинкиназа, ген которой экспрессируется под влиянием интерферонов, активирует фактор инициации трансляции eIF2, что обуславливает глобальную супрессию синтеза белков. Одновременно с этим РНК-аза L разрушает матричную РНК на отдельные фрагменты, подавляя образование целостной вирусной РНК.

Целью авторского исследования была оценка эффективности и переносимости назального спрея Лаферобион® (ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина) у детей с ОРВИ. 1 мл данного спрея содержит 100 тыс. МЕ интерферона α 2-b. Группу исследования (ГИ) и контрольную группу (КГ) составили по 42 ребенка с заболеванием, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом (26,2% ГИ, 28,6% КГ), аденовирусом (33,3% ГИ, 35,7% КГ), вирусом парагриппа 1 типа (14,3% ГИ, 11,9% КГ), вирусом парагриппа 2 типа (4,8% ГИ, 2,4% КГ), вирусом парагриппа 3 типа (по 9,5% в обеих группах), вирусом гриппа типа А (по 11,9% в обеих группах). При изучении иммунологического статуса в динамике оценивались показатели концентрации интерлейкина-12 (ИЛ-12) и трансформирующего фактора роста (ТФР) β 1 (тест-система DRG ELISA, Германия) в периферической крови. Для статистической обработки полученных данных применялся вариационный анализ.

Под влиянием терапии интерфероном α 2-b у детей с ОРВИ происходило изменение динамики концентрации цитокинов в сыворотке крови, в том числе к периоду реконвалесценции наблюдался достоверно более быстрый прирост ТФР и более быстрое снижение ИЛ-12. Таким образом, на фоне применения препарата интерферона α 2-b у детей с ОРВИ происходит

более быстрое уменьшение явлений общевоспалительного синдрома и более активное повышение ТФР к периоду реконвалесценции. А чем быстрее снижается выраженность воспаления, тем быстрее восстанавливается пораженный вирусом организм. По мнению авторов, экзогенный интерферон α 2-b способствует или пролиферации ТФР-синтезирующих клеток, или усилению секреции ТФР. Последний, в свою очередь, подавляет активность эффекторных Т-хелперов-1 и Т-хелперов-17, обуславливая ингибирование воспалительной реакции.

За время проведения клинического исследования не было зарегистрировано побочных реакций, которые можно было бы связать с применением спрея Лаферобион®. В основной группе не было отмечено ни одного случая бактериальных осложнений и обострения имевшихся хронических заболеваний. Авторы сделали вывод о том, что при проведении лечения ОРВИ у детей целесообразно назначать интерферон α 2-b в виде назального спрея (Лаферобион®). Применение спрея Лаферобион® в комплексной терапии ОРВИ у детей способствует более быстрому процессу выздоровления и снижению вероятности осложненного течения. Кроме того, экстренная интерферонотерапия позволяет значительно снизить уровень заболеваемости вирусными инфекциями.



В докладе от группы авторов (Н.Е. Зайцева, А.В. Пьянкова, С.В. Малолетняя), представленном заведующей детским гастроэнтерологическим центром, кандидатом медицинских наук Надеждой Евгеньевной Зайцевой (г. Киев), освещалась проблематика нарушений пищеварения у детей.

— Синдром мальабсорбции можно подразделить на мальабсорбцию (нарушение всасывания конечных продуктов гидролиза) и мальдигестию (нарушение переваривания и расщепления пищи). Последняя, в свою очередь, делится на полостную (т.е. происходящую в просвете кишки) и мембранную (в щеточной кайме слизистой оболочки).

Синдром мальабсорбции присутствует при более 70 заболеваниях. Среди его типов — панкреатогенный, энтерогенный, гастрогенный, гепатогенный, иммуногенный, неврогенный, эндокринный, ятрогенный. Практически при любом заболевании органов пищеварения в той или иной степени нарушаются переваривание и всасывание.

В зависимости от локализации пищеварения можно разделить на полостное, пристеночное, целлюлярное и симбиотное. В этих процессах принимает участие множество ферментов (ротовая полость — α -амилаза, катепсины; желудок — пепсины, липаза; поджелудочная железа — амилаза, протеазы, липаза, колипаза, фосфолипаза, эластаза; тонкий кишечник — глюкогалактозидазы, энтерокиназа, карбоксиэстераза). Нарушения пищеварения могут наблюдаться на любом этапе пищеварительного конвейера от ротовой полости до толстого кишечника. Однако топографическое разделение нарушений пищеварения является условным, поскольку расстройства функционирования одного отдела желудочно-кишечного тракта непременно сопровождаются отклонениями в работе других его участков.

Болезнь-модифицирующая терапия подобных состояний заключается в назначении соответствующего питания (безглютеновая диета, при лактазной недостаточности — кисломолочные продукты и препараты лактазы), устранении эндогенных токсических продуктов,

восстановлении барьерной функции кишечника, назначении гепатопротекторов и заместительной ферментной терапии.

Препаратами, восстанавливающими барьерную функцию кишечника, являются, в первую очередь, пробиотики. Препарат Биоспорин (ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина) содержит не только *B. subtilis*, но и *B. licheniformis*. Биоспорин как современный пробиотик характеризуется несколькими уровнями благоприятного воздействия. Входящие в его состав бактерии вырабатывают около 200 антибиотикоподобных веществ и бактериоцинов, в том числе дипиколиновую кислоту, колицин E2, микроцин. Доказан антагонизм *B. subtilis* и *B. licheniformis* против сальмонеллы, шигелл, энтеропатогенных кишечных палочек, кампилобактера, иерсиний, грибов рода *Candida*. Еще одним уровнем воздействия является метаболический: благодаря синтезу более 20 ферментов (амилаза, мальтаза, эстераза, пептидазы, каталазы) улучшается метаболизм белков, жиров, углеводов и лактозы. Третьим уровнем взаимодействия выступает снижение проницаемости кишечной стенки, а четвертым — противовоспалительное и иммунное действие, как местное, так и системное. Таким образом, влияние на патогенез многих желудочно-кишечных заболеваний с помощью соответствующей диеты и пробиотического препарата Биоспорин позволяет уменьшить выраженность симптомов и улучшить качество жизни ребенка.



Заведующая кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко (г. Полтава) представила вниманию аудитории анализ причин неэффективности лечения пиелонефрита у детей.

— Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) представляют собой патологические состояния, при которых присутствует микробная колонизация мочи ($>10^5$ КОЕ/1 мл) и/или микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта — от наружного отверстия уретры до коркового вещества почек. Основным диагностическим критерием ИМП является лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$, у мальчиков дошкольного возраста $\geq 8/\text{мм}^3$.

Последние данные показывают, что в США ИМП приходится более 1 млн визитов к врачу ежегодно, или 0,7% всех посещений врача (P.B. Hinfey, R.W. Steele, 2017). Согласно статистическим отчетам МОЗ Украины распространенность заболеваний почек и мочевыводительной системы у детей за последние 5 лет в Украине почти не изменилась, однако отмечена стойкая тенденция к увеличению числа патологических состояний мочевыводительной системы у жителей промышленных регионов. У детей 7-14 лет заболевания мочеполовой системы диагностируются в 1,3-2,5 раза чаще, а у детей 15-17 лет — в 3-3,7 раза чаще, чем у детей 0-6 лет. Среди детей до 1 года заболевания ИМП встречаются у 2,5% мальчиков и 0,9% девочек, после 1 года — у 1,9% мальчиков и 8,1% девочек. Такие болезни у мальчиков чаще обусловлены обструктивными уродообразованиями.

Выявлять причины рецидивирующего течения пиелонефрита чрезвычайно важно, поскольку именно в раннем детском возрасте в результате хронического воспалительного процесса в паренхиме почки происходит замещение пораженных участков соединительной тканью, что в дальнейшем приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) и артериальной гипертензии. У большинства этих детей находят такие факторы хронизации, как нарушения уродинамики, метаболические расстройства, отягощенная наследственность. Однако у 40% детей с ХПН склерозирование возникает в отсутствие отягощающего фона.



Рецидивы ИМП наблюдаются у 12-30% детей спустя 6-12 мес после первого эпизода инфекции. Это сопровождается необходимостью назначения повторных курсов антибактериального лечения, соответственно, увеличением риска развития антибиотикорезистентности и побочных реакций. Повторные ИМП более вероятны у детей первых 6 мес жизни, у девочек по сравнению с мальчиками, у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом 3-5 степени по сравнению с рефлюксом 1-2 степени или без рефлюкса, при синдроме дисфункционального мочеиспускания. Риск рецидива оценивается в 75% для младенцев в возрасте до 1 года и 40% (для девочек) / 30% (для мальчиков) в возрасте старше 1 года. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс спонтанно разрешается у большинства детей.

Эндогенными факторами, способствующими рецидиву ИМП, являются особенности иммунного ответа пациента (полиморфизм и изменение экспрессии гена *TLR CXCR1*, недостаточная продукция антител), обменные нарушения (сахарный диабет, гипероксалурия, гиперкальциурия, мочекаменная болезнь), функциональные и органические заболевания дистальных отделов толстой кишки (запоры, дисбаланс микрофлоры), у девочек — сопутствующая гинекологическая патология. Наше собственное исследование показало, что наличие в генотипе мутантных аллелей 753Arg гена *TLR2* и 299Gly гена *TLR4* повышает риск манифестации пиелонефрита в раннем детском возрасте с рецидивирующим течением заболевания и частыми эпизодами ОРВИ в роли триггерного фактора обострения (В.П. Харшман, Т.А. Крючко, 2014). Выявлена была также ассоциация мутаций данных генов с развитием ИМП, вызванных уреаплазмой и микоплазмой.

К экзогенным факторам, способствующим рецидивам инфекций мочеполовой системы, относится выраженность патогенных свойств микроорганизмов (определенные серотипы кишечной палочки, их способность к адгезии на уроэпителии, способность протекать выделять уреазу).

Обоснование выбора оптимального антибактериального препарата при ИМП должно основываться на эмпирическом подходе в сочетании с динамическим мониторингом микробиологического исследования мочи. Это позволяет не только достигать длительной стойкой ремиссии у пациента, но и предупреждать развитие антибиотикорезистентности и снижать риск возникновения побочных явлений антибиотикотерапии.

В информационном бюллетене ВОЗ, вышедшем в сентябре 2016 г., утверждается, что резистентность к противомикробным средствам, в том числе к антибиотикам, ставит под угрозу эффективность профилактики и лечения растущего числа инфекций, вызываемых бактериями, вирусами и грибами. Согласно подсчетам,

к 2050 г. в связи с антибиотикорезистентностью мир будет терять до 10 млн человек ежегодно. Чрезмерно частое применение фторхинолонов приводит к селекции метициллин-резистентных стафилококков, неоправданное лечение цефалоспоридами — к селекции ванкомицин-резистентных энтерококков. В свою очередь, длительное применение нитрофуранов, фосфомицина, мецилинама не вызывает увеличения стойкости кишечной палочки к другим препаратам.

По данным международного сообщества урологов и нефрологов, уровень антибиотикорезистентности возбудителя в регионе >10-20% является неприемлемым для эмпирического выбора терапии ИМП. В Украине врачи опираются на результаты масштабных международных эпидемиологических исследований соседних стран. Однако разница в распространенности антибиотикорезистентной уропатогенной кишечной палочки в разных странах весьма существенна.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2016) бактериологическое исследование мочи является рекомендуемым методом для определения наличия/отсутствия клинически значимой бактериурии у пациентов, в отношении которых планируется проведение урологических вмешательств. Даже при остром цистите рекомендуется провести бактериологическое исследование мочи, поскольку в случае рецидивирующего течения цистита этот метод дает возможность сравнить культуры микроорганизмов, выделенных при каждом эпизоде заболевания.

За последние 50 лет клинические и фундаментальные исследования полностью изменили наше представление о бессимптомной бактериурии (ББУ). Сейчас ББУ считается доброкачественным, а иногда и защитным состоянием, которое настоятельно не рекомендуется лечить антибиотиками. Исключение составляют беременные, пациенты, подлежащие инвазивному вмешательству на мочевых путях, дети с антенатальным гидронефрозом, требующие длительной антибиотикопрофилактики.

Детям грудного и раннего возраста антибиотикопрофилактика после первого эпизода ИМП не рекомендуется. Ее возможность следует рассмотреть у детей с рецидивирующими ИМП и высоким риском развития осложнений. Акцент в области профилактики следует поставить на активную иммунопрофилактику и применение пробиотиков.

Пробиотические бактерии модулируют защитные реакции кишечника. Механизмами этой модуляции являются прямое взаимодействие с инфекционным агентом (адсорбционный механизм), стимуляция естественного иммунного ответа, продукция противомикробных веществ и бактериоцинов. Исследование S.J. Lee и соавт. (2016) показало, что обострения



первичного рецидивирующего пиелонефрита возникают намного реже при использовании пробиотиков как монопрофилактики (в 8,2% случаев в группе пробиотиков, 10% — в группе антибиотикопрофилактики, 20,6% — без профилактических вмешательств).

Преимуществами *B. subtilis* являются высокая антагонистическая активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, нормализация качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, противовирусная активность, стойкость к действию микробных препаратов, что делает возможным прием этих пробиотиков с первого дня антибиотикотерапии. Отсутствие патогенности у штаммов *B. subtilis* дало основание к присвоению им Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США статуса GRAS (generally regarded as safe), т.е. статуса безопасных микроорганизмов.

Собственное исследование диетической добавки Субалин (ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина) показало, что на фоне приема этого пробиотика продолжительность клинко-лабораторной ремиссии у детей была больше почти в два раза. Принимая во внимание, что у большинства детей с патологией мочевого пузыря путей наблюдаются сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, необходимо отметить достоверную положительную динамику диспептических симптомов на фоне приема препарата Субалин. И конечно, важным фактором является хорошая переносимость и безопасность перорального применения пробиотика Субалин в предложенных нами схемах.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать Субалин в схемах противорецидивной профилактики ИМП у детей.

Подготовила **Лариса Стрильчук**



НОВИНИ

Ассоциация между энтеровирусной инфекцией и бронхиальной астмой у детей: результаты 16-летнего популяционного когортного исследования

Как вирус-индуцированные обострения бронхиальной астмы (БА), так и энтеровирусные инфекции являются весьма распространенными в детской популяции заболеваниями, однако взаимосвязь между ними до настоящего времени не была систематически изучена.

Ученые из Тайваня провели масштабное популяционное когортное исследование, в котором проанализировали данные 36 935 детей с энтеровирусной инфекцией, диагностированной в период с 1997 по 2013 гг. (последующее наблюдение за ними осуществлялось до декабря 2013 г.). С целью анализа риска развития БА у этих детей их данные были сопоставлены с данными такого же количества детей контрольной группы, подобранных по возрасту, полу, месту проживания (город/сельская местность) и уровню доходов семьи.

Средняя длительность последующего наблюдения составила 8,59 лет (стандартное отклонение (СО) 4,35 лет). Анализ полученных результатов продемонстрировал, что средний латентный период между первичной энтеровирусной инфекцией и началом БА составлял 2,77 лет (СО 2,43 лет). Перенесенная энтеровирусная инфекция была достоверно ассоциирована с более высокой частотой развития БА (относительный риск (ОР) 1,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,60-1,71). Таким образом, результаты этого исследования указывают на необходимость врачебной настороженности в отношении повышенного риска развития БА у детей после перенесенной энтеровирусной инфекции.

Y.C. Wang et al., *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jan 25. [Epub ahead of print]

Mycoplasma pneumoniae индуцирует аллергию посредством продукции P1-специфических IgE

Недавно исследователи из Китая выявили, что у большинства пациентов

с микоплазменной пневмонией (МП) отмечается повышение общего уровня IgE в сыворотке крови, и задались вопросом о том, какие именно компоненты *M. pneumoniae* вызывают данный феномен и каков его специфический механизм. Для того чтобы это выяснить, ученые изолировали клеточные компоненты *M. pneumoniae* с помощью IgE, содержащихся в сыворотке крови пациентов с МП. Эти компоненты, полученные с помощью прокариотической экспрессии, были использованы в качестве аллергенов для определения доли аллерген-специфических IgE, вырабатываемых у пациентов с МП; также в ходе исследования были проанализированы клинические характеристики и иммунологические показатели у пациентов, у которых имела место продукция таких аллерген-специфических IgE. Кроме того, с целью верификации биологического эффекта этих компонентов были проведены клеточные эксперименты *in vitro*.

Как показали полученные результаты, в сыворотке крови детей с МП были обнаружены P1-специфические IgE. Примерно

у 9,2% пациентов с МП была выявлена продукция IgE к одному из полипептидов в составе протеина P1, который имеет молекулярную массу около 24 kDa. Интересно, что антитела класса IgE к данному полипептиду чаще вырабатывались у пациентов с МП, не имевших аллергических заболеваний в личном или семейном анамнезе. У пациентов с положительным результатом анализа на P1-специфические IgE отмечались более тяжелые клинические симптомы МП, гиперсекреция IL 4 и IL 5, а также чрезмерная дифференциация Th0-клеток в Th2-клетки. Тесты также продемонстрировали, что протеин P1 стимулировал гиперсекрецию IL 4 и IL 5 в мононуклеарных клетках периферической крови у здоровых доноров. Таким образом, как заключают авторы исследования, *M. pneumoniae* является не только инфекционным агентом, но и может быть аллергеном для определенных индивидуумов. Протеин P1 *M. pneumoniae* имеет свойство индуцировать продукцию P1-специфических IgE.

Q. Ye et al., *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Mar 16. [Epub ahead of print]

Подготовила **Елена Терещенко**