

К.Д. Ермоленко¹, Н.В. Гончар^{1,2}, Л.А. Кириленко¹, Н.В. Скрипченко^{1,3}

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ, У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

¹ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России,
²ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
МЗ РФ, ³ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ



У детей первого года жизни острые кишечные инфекции (ОКИ), вызываемые условно-патогенной микрофлорой (УПМ), являются актуально проблемой. Цель исследования: изучить результаты лечения энтероколитов, вызванных УПМ, у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами. Материалы и методы исследования: проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование детей в возрасте от 1 мес. до 1 года с ОКИ, вызванными УПМ, легкой и среднетяжелой степени тяжести, пролеченными антибактериальным препаратом (нифуросазид), бактериофагом (пиофаг комплексный жидкий) или их комбинацией. Исследование проведено на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2018–2021 гг. Анализировали данные по элиминации возбудителя, продолжительности симптомов у пациентов. Критериями эффективности терапии служили нормализация температуры тела, стула, копрограммы и снижение титра УПМ в фекалиях до уровня $\leq 10^4$ КОЕ/г. Результаты: в исследовании приняли участие 106 пациентов: 1-я группа – «нифуросазид» (n=39), 2-я группа – «пиофаг» (n=33), 3-я группа – «комбинация препаратов» (n=34). Достижение всех критериев успешной терапии статистически значимо чаще имело место в 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й (p=0,007). О повышении риска неэффективности лечения свидетельствовали концентрация в кале УПМ более 10^9 КОЕ/г (RR=14,09 [2,84; 69,96]) и наличие копрограмме эритроцитов (RR=6,26 [2,51; 15,62]) и лейкоцитов «сплошь» (RR=5,51 [2,22; 13,67]). Шанс отсутствия ответа на терапию при применении комбинации нифуросазид+пиофаг был статистически значимо ниже (ОШ=0,120 [0,037, 0,389]), чем при монотерапии пиофагом (ОШ=0,227 [0,074, 0,692]) или нифуросазидом (ОШ=2,678 [1,14, 6,297]). Заключение: комбинированная терапия ОКИ, вызванных УПМ, у детей грудного возраста с использованием антибактериальных препаратов в сочетании с пиофагом повышает эффективность элиминации УПМ и купирования клинико-лабораторных симптомов заболевания.

Ключевые слова: дети грудного возраста, энтероколит, неэффективность лечения, антибактериальные средства, бактериофаги, нифуросазид.

Цит.: К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар, Л.А. Кириленко, Н.В. Скрипченко. Оценка эффективности применения бактериофагов при лечении острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, у детей первого года жизни. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (1): 114–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-114-123.

K.D. Ermolenko¹, N.V. Gonchar^{1,2}, L.A. Kirilenko¹, N.V. Skripchenko^{1,3}

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF BACTERIOPHAGES IN THE TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY OPPORTUNISTIC PATHOGENS IN INFANTS

Контактная информация:

Ермоленко Константин Дмитриевич –
к.м.н., научный сотрудник отдела кишечных
инфекций Детского научно-клинического центра
инфекционных болезней ФМБА России
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Проф. Попова, 9
Тел.: (812) 346-21-92, (812) 346-21-97
ermolenko.kd@yandex.ru
Статья поступила 23.08.22
Принята к печати 29.01.24

Contact Information:

Ermolenko Konstantin Dmitrievich – Candidate
of Medical Sciences, Researcher with the Intestinal
Infections Department of the Scientific and
Research Institute for Children's Infections
of the Russian Federal Biomedical Agency
Address: Russia, 197022, Saint Petersburg,
Professora Popova ul., 9
Phone: (812) 346-21-92, (812) 346-21-97
ermolenko.kd@yandex.ru
Received on Aug. 23, 2022
Submitted for publication on Jan. 29, 2024

Acute intestinal infections caused by opportunistic microflora (OPM) are a pressing problem in infants. The purpose of this research was to investigate the treatment of enterocolitis caused by OPM in infants using antibacterial drugs and their detection by bacteriophages. Materials and methods used: a single-center retrospective cohort study of 106 pediatric patients aged 1 month to 1 year old with mild to moderate severity of acute intestinal infections caused by OPM and treated with an antibacterial drug (nifuroxazide), a bacteriophage (complex liquid pyophage) or a combination thereof, who were divided into the three groups as follows: G1 («Nifuroxazide,» n=39), G2 («Pyophage,» n=33) and G3 («Combined drugs,» n=34), was conducted at the Scientific and Research Institute for Children's Infections of the Russian Federal Biomedical Agency (Saint Petersburg, Russia) in 2018-2021. Data on pathogen elimination and duration of symptoms in patients were analyzed. The criteria for the effectiveness of therapy were the normalization of temperature, stool and coprograms and a decrease in the OPM titer in feces to a level of ≤ 104 CFU/g. Results: achievements of all applications of successful therapy occurred more often in G3 compared to G1 (0.007). An increased risk of treatment failure was evidenced by patients having OPM in a stool at the level of over 109 CFU/g (RR=14,09 [2,84; 69,96]) and the «visible entire» presence of erythrocytes (RR=6.26 [2.51; 15.62]) and leukocytes (RR=5,51 [2,22; 13,67]) in a coprogram. The probability of a response to therapy when using the active substances Nifuroxazide+Pyophage was lower (0.120 [0.037, 0.389]) than with monotherapy with Pyophage (0.227 [0.074, 0.692]) or Nifuroxazide (2.678 [1.14, 6.297]) alone. Conclusion: combined therapy of acute intestinal infections caused by OPM in infants using the antibacterial drugs coupled with Pyophage increases the effectiveness of OPM elimination and the disease's clinical and laboratory symptoms' relief.

Keywords: infants, enterocolitis, treatment failure, antibacterial agents, bacteriophages, nifuroxazide.

For citation: K.D. Ermolenko, N.V. Gonchar, L.A. Kirilenko, N.V. Skripchenko. Evaluation of the effectiveness of the use of bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic pathogens in infants. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (1): 144–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-114-123.

Одной из актуальных проблем педиатрической практики являются острые кишечные инфекции (ОКИ). Инфекционные диареи занимают 2-е место в структуре инфекционной заболеваемости детей, уступая только респираторным инфекциям. Уровень заболеваемости ОКИ у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых. Ежегодно в мире регистрируется до 2 млрд. диарейных заболеваний, и около 5 млн. детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений [1, 2].

Особую группу пациентов с ОКИ составляют дети первого года жизни. Именно у детей грудного возраста из-за незрелости механизмов иммунного сдерживания и высокой восприимчивости органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к инфекционным возбудителям ОКИ могут протекать наиболее тяжело и сопровождаться жизнеугрожающими осложнениями. Несмотря на значительное количество патогенных вирусов и бактерий, способных вызывать инфекционный процесс у данной возрастной группы детей, одними из наиболее распространенных этиологических факторов служат условно-патогенные микроорганизмы (УПМ). Важнейшими патогенами этой группы заболеваний являются *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus spp., *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. oxytoca* [3, 4].

Основные принципы терапии ОКИ предполагают как целенаправленное воздействие на организм ребенка с коррекцией водно-электролитных расстройств, токсинемии и повреждений слизистой оболочки, так и элиминацию возбудителя. Именно у детей грудного возраста назначение этиотропных препаратов приобретает ключевое значение. Несмотря на постоянно уменьшающееся количество показаний к проведению антибактериальной терапии, согласно рекомендациям ВОЗ, антимикробная терапия по-прежнему настоятельно рекомендуется при инфекционных диареях у детей первого года, находящихся в «группе риска», а также при явлениях «кровянистой диареи» [5, 6]. Это обусловлено клиническими наблюдениями, демонстрирующими, что без адекватной этиотропной терапии у пациентов данной возрастной группы болезнь прогрессирует с развитием явлений интоксикации и дегидратации и высокими рисками осложнений и летального исхода [5–7].

От применения антибактериальных средств у детей ожидают быстрого купирования, уменьшения продолжительности основных симптомов заболевания (интоксикации, диареи) и сниже-

ния частоты осложнений [8, 9]. Однако на фоне высокой резистентности УПМ к антимикробным средствам отмечается значительное снижение эффективности данной группы препаратов. В ряде исследований было показано, что использование антибиотиков далеко не всегда является эффективным и безопасным при бактериальной диарее, вызванной УПМ, не только не приводя к санации макроорганизма от возбудителя, но и, наоборот, способствуя продолжительной персистенции бактериального агента в ЖКТ вследствие подавляющего влияния лекарственного препарата на аутохтонную микробиоту кишечника (МК) [10, 11]. Антибактериальные препараты, вызывая гибель микроорганизма, способствуют высвобождению эндотоксинов, что может приводить к нарастанию явлений интоксикации или даже развитию гемолитико-уремического синдрома [12, 13].

В качестве возможной альтернативы применению антибиотиков могут рассматриваться бактериофаги. Известно, что бактериофаги обладают литическим эффектом на рост УПМ, вызывающих ОКИ у детей. Преимуществами и отличием бактериофагов по сравнению с антибактериальными препаратами является их постоянная адаптация в производстве к циркулирующим возбудителям, что обеспечивает их эффективность при лечении ОКИ. Попадая в очаг воспаления, бактериофаги активизируют фагоцитоз, активность нейтрофилов и не оказывают супрессивного воздействия на нормальную флору кишечника [14, 15]. Имеются публикации, свидетельствующие о возможности разрушения бактериофагами биопленок, в составе которых микроорганизмы более устойчивы к воздействию защитных сил макроорганизма и проводимой антибактериальной терапии [2, 9].

Известно, что комбинация антибактериальных препаратов с пробиотиками и другими патогенетическими средствами способствует сокращению продолжительности лихорадки и диареи при бактериальных ОКИ у детей [10, 11, 16]. В отличие от пробиотиков, обладающих потенциальным антагонистическим действием в отношении патогенов, бактериофаги, попадая в очаг воспаления и адсорбируясь на бактериальной клетке, приводят к ее гибели, способствуют активации фагоцитоза и нейтрофилов, что препятствует прогрессированию избыточно воспалительного процесса [3, 12, 13].

На фоне многообразия рекомендуемых схем лечения ОКИ у детей изучение результативности использования бактериофагов в комплексной терапии острых энтероколитов у детей грудного возраста сохраняет высокую актуальность.

Цель исследования: сравнить эффективность использования бактериофагов, антибактериальных препаратов и их комбинации в комплексном лечении острых энтероколитов условно-патогенной этиологии у детей грудного возраста.

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование детей на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в условиях отделения дневного стационара и консультативно-диагностического центра клиники в период с января 2018 г. по декабрь 2021 г.

Критерии включения:

1. Возраст от 1 месяца до 1 года;
2. Дети с подтвержденными ОКИ, вызванными УПМ (диагноз подтверждали результаты бактериологического исследования с выделением УПМ в фекалиях в титре $\geq 10^6$ КОЕ/г);
3. Получение лечения антибактериальными препаратами, пиофагом или их комбинацией.

Критерии неключения:

1. Наличие органической и/или функциональной патологии органов ЖКТ в анамнезе;
2. Наличие эпизодов ОКИ в течение предшествующих 12 месяцев;
3. Положительные результаты обследования на ОКИ другой этиологии методом ПЦР и посева на патогенную флору (дизентерийная и тифопаратифозная группа).

При проведении ПЦР применяли набор реагентов для выявления и дифференциации генетического материала микроорганизмов рода *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, аденовирусов группы F, ротавирусов группы A, норовирусов 2-го генотипа и астровирусов в объектах окружающей среды и клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» производства ИнтерЛабСервис (г. Москва).

По результатам анализа проводимого лечения были сформированы 3 группы:

- 1-я группа (n=39): пациенты, получавшие нифуроксазид из расчета 15 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 7–10 суток;
- 2-я группа (n=41): пациенты, получавшие пиофаг: в возрасте до 6 мес. – в дозе по 5 мл, в возрасте от 6 до 12 мес. – по 10 мл перорально за 1 ч до еды 3 раза в сутки в течение 7–10 суток;
- 3-я группа (n=40): пациенты, получавшие нифуроксазид+пиофаг в соответствующих возрасту дозах в течение 7–10 суток.

Препарат пиофаг (пиобактериофаг комплексный жидкий) показан для лечения и профилактики кишечных заболеваний, вызванных стафилококками, энтерококками, стрептококками, синегнойной палочкой, клебсиеллами, патогенной кишечной палочкой различных серогрупп, протеем. Содержит в своем составе смесь стерильных очищенных фильтратов фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*.

Помимо этиотропных препаратов, все пациенты получали стандартную базисную комплексную терапию, включающую регидратацию, применение энтеросорбентов.

У пациентов проводили оценку тяжести симптомов ОКИ – диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижение активности, отсутствие аппетита, нарушения сна), выраженности лихорадочной реакции и признаков эксикоза (снижение тургора, эластичности кожных покровов, появление сухости слизистых оболочек, наличие жажды и олигоурии).

Критериями эффективности терапии служили нормализация самочувствия, температуры тела, стула, копрограммы и снижение титра УПМ в фекалиях до уровня $\leq 10^4$ КОЕ/г.

При сборе анамнестических сведений особое внимание уделяли эпидемиологическим данным, течению беременности и родов матери, развитию ребенка, особенностям питания (наличие вынужденного перевода на искусственное вскармливание, присутствие алиментарных погрешностей), пищевой аллергии и сопутствующим заболеваниям различных органов и систем. Внимание уделяли также лечебным мероприятиям, предшествующим обращению.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Методы обработки отсутствующих данных: в исследовании остались только те пациенты, которые имели полный набор данных по всем изучаемым переменным.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica for Windows, v.10 (StatSoft, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей – Me [Q_1 ; Q_3].

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t -критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U -критерий Манна–Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела–Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли при нормальном распределении парный t -критерий Стьюдента, при ненормальном – W -критерий Уилкоксона.

Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении качественных (дихотомических) показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), рассчитанный с помощью однофакторной логистической регрессии. Для выявления совместного влияния факторов риска на исход использовали многофакторную логистическую регрессию. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считали доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 106 пациентов (табл. 1): 55 (51,9%) девочек и 51 (48,1%) мальчик в возрасте 5 [3; 6] месяцев с острыми энтероколитами, вызванными *Staphylococcus aureus* (51 (48,1%)), *E. coli* (43 (40,6%)) или другими УПМ (12 (11,3%)).

Выделенные группы пациентов не имели статистически значимых различий по полу ($p=0,892$) и возрасту ($p=0,920$). В возрастной структуре больных, вошедших в исследование, преобладали дети первых 6 месяцев жизни – 88 (83%) (табл. 1).

У 69 детей имелся отягощенный преморбидный фон (недоношенность, акушерские пособия в родах, аллергопатология). На грудном вскармливании находились только 34 (32%) ребенка. В клинической картине у всех пациентов отмечалось сочетание диарейного и умеренного интоксикационного синдрома. У части пациентов (17/16%) отмечалось появление крови в стуле. Клиническая картина заболевания отличалась большим полиморфизмом и протекала по типу энтероколита у 53 (50%), гастроэнтероколита — у 19 (18%), колита и гемоколита — по 17 (16%) больных.

Как видно из табл. 2, длительность диареи, метеоризма и вздутия живота статистически значимо не различалась в выделенных группах пациентов.

Оценка воздействия применяемой терапии на концентрацию микроорганизмов в толстой кишке продемонстрировала статистически значимое снижение частоты повторного выявления избыточного роста УМП в группе антибиотик + бактериофаг к 10–12-м суткам от начала лечения по сравнению с монотерапией нифуроксазидом (табл. 3), что может

**Характеристика наблюдаемых пациентов с острыми энтероколитами
в разрезе исследуемых групп**

Показатели	Все	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=34)	p	Попарное сравнение
Пол	(n=106)	(n=39)	(n=33)	(n=34)	=0,892	P ₁₋₂ =0,650
0 – женский	55 (51,9%)	21 (54,0%)	16 (48,0%)	18 (53,0%)		P ₁₋₃ =0,938
1 – мужской	51 (48,1%)	18 (46,0%)	17 (52,0%)	16 (47,0%)		P ₂₋₃ =0,715
Возраст до 7 мес.	(n=106)	(n=39)	(n=33)	(n=34)	=0,011*	P ₁₋₂ =0,374
0 – до 7 мес.	88 (83,0%)	31 (79,0%)	27 (82,0%)	30 (88,0%)		P ₁₋₃ =0,003*
1 – более 7 мес.	18 (17,0%)	8 (21,0%)	6 (18,0%)	4 (12,0%)		P ₂₋₃ =0,034*
Возраст, мес.	5 [3; 6]	5 [3; 6]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	=0,920	P ₁₋₂ =0,740
						P ₁₋₃ =1,000
						P ₂₋₃ =0,711
Этиология	(n=106)	(n=39)	(n=33)	(n=34)	=0,596	P ₁₋₂ =0,803
<i>Staphylococcus aureus</i>	51 (48,1%)	20 (51,0%)	17 (52,0%)	14 (41,0%)		P ₁₋₃ =0,314
<i>E. coli</i>	43 (40,6%)	15 (38,0%)	11 (33,0%)	17 (50,0%)		P ₂₋₃ =0,461
Другие УПМ	12 (11,3%)	4 (10,0%)	5 (15,0%)	3 (9,0%)		

Таблица 2

**Продолжительность основных симптомов ОКИ у наблюдаемых пациентов
в разрезе исследуемых групп, Ме [Q1, Q3]**

Показатели	Все	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=34)	p	Попарное сравнение
Диарея	6,0 [4,0; 7,0], (n=106)	7,0 [3,5; 8,0], (n=39)	5,0 [3,0; 7,0], (n=33)	6,0 [4,0; 6,75], (n=34)	=0,313	P ₁₋₂ =0,192
						P ₁₋₃ =0,213
						P ₂₋₃ =0,708
Вздутие живота	5,0 [2,25; 7,0], (n=106)	4,0 [3,0; 7,5], (n=39)	5,0 [2,0; 8,0], (n=33)	4,5 [3,0; 7,0], (n=34)	=0,947	P ₁₋₂ =0,900
						P ₁₋₃ =0,759
						P ₂₋₃ =0,830
Метеоризм	5,0 [3,0; 8,0], (n=106)	5,0 [4,0; 8,0], (n=39)	6,0 [3,0; 8,0], (n=33)	6,0 [4,0; 7,0], (n=34)	=0,997	P ₁₋₂ =0,936
						P ₁₋₃ =0,960
						P ₂₋₃ =0,975
Плохой ночной сон	6,0 [4,0; 7,0], (n=106)	7,0 [5,5; 7,0], (n=39)	5,0 [2,0; 7,0], (n=33)	5,5 [2,0; 8,0], (n=34)	=0,309	P ₁₋₂ =0,097
						P ₁₋₃ =0,380
						P ₂₋₃ =0,879
Обильные срыгивания	6,0 [3,0; 8,0], (n=106)	6,0 [3,0; 7,0], (n=39)	6,0 [4,0; 8,0], (n=33)	5,0 [3,0; 7,75], (n=34)	=0,573	P ₁₋₂ =0,425
						P ₁₋₃ =0,859
						P ₂₋₃ =0,314

свидетельствовать об усилении эффекта обоих препаратов при комбинированном применении. При комбинированной терапии также отмечалось статистически значимое снижение числа пациентов с колитическим синдромом в копрограмме по сравнению с монотерапией антибиотиком. При оценке частоты сохранения диареи на фоне лечения статистически значимых различий между 2-й и 3-й группами пациентов выявлено не было.

Показатель титра УПМ на начало исследования статистически значимо не различался в выделенных группах (p=0,135) (табл. 3). В ходе лечения значение титра УПМ статистически значимо снизилось во всех группах (p<0,001). При этом значение титра УПМ на

конец исследования статистически значимо не различалось в исследованных группах пациентов (p=0,353).

У пациентов 1-й группы наиболее часто отмечались неудовлетворительные результаты терапии заболевания, определяющиеся отсутствием снижения титров УПМ в кале после лечения, сохранением колитических изменений в копрограмме и/или длительным сохранением диарейного синдрома.

Добиться положительного результата проводимой терапии удалось у 74 (79,8%) пациентов. Результаты терапии статистически значимо различались между выделенными группами пациентов (p=0,027). Достижение всех критериев успешной терапии статистически значимо

Концентрация УПМ в разрезе исследуемых групп пациентов

Концентрация УПМ	Все	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=34)	p	Попарное сравнение
Начало исследования	7,0 [6,0; 8,0] (n=106)	7,0 [6,0; 8,0] (n=39)	8,0 [7,0; 9,0] (n=33)	7,0 [6,0; 8,0] (n=34)	=0,135	P ₁₋₂ =0,280
						P ₁₋₃ =0,441
						P ₂₋₃ =0,035*
Завершение лечения	5,0 [4,0; 5,0] (n=106)	5,0 [4,0; 6,0] (n=39)	5,0 [4,0; 6,0] (n=33)	5,0 [4,0; 5,0] (n=34)	=0,353	P ₁₋₂ =0,908
						P ₁₋₃ =0,174
						P ₂₋₃ =0,260
p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*		

Таблица 4

Результаты терапии в разрезе исследуемых групп пациентов

Показатели	1-я группа (n=39)		2-я группа (n=33)		3-я группа (n=34)		p	Попарное сравнение	Всего	
	абс. ч. детей	%	абс. ч. детей	%	абс. ч. детей	%			абс. ч. детей	%
Отсутствие снижения концентрации УПМ в кале	12	30,8	9	27,3	3	8,8	0,135	P ₁₋₂ =0,079 P ₁₋₃ =0,049* P ₂₋₃ =0,110	24	22,6
Сохранение колитических изменений в копрограмме	16	41,03	8	24,2	3	8,8	0,006*	P ₁₋₂ =0,210 P ₁₋₃ =0,003* P ₂₋₃ =0,088	27	25,5
Сохранение диареи	10	25,6	5	15,2	5	14,7	0,396	P ₁₋₂ =0,280 P ₁₋₃ =0,250 P ₂₋₃ =0,960	20	18,9
Всего пациентов	17	43,6	10	30,3	5	14,7	0,027*	P ₁₋₂ =0,330 P ₁₋₃ =0,007* P ₂₋₃ =0,130	32	30,2

чаще имело место в 3-й группе детей по сравнению с 1-й группой (p=0,007). При этом результаты терапии в 1-й и 2-й группах пациентов не имели статистически значимой разницы (p=0,330). В 3-й группе 29 (85,29%) пациентов ответили на терапию, тогда как в 1-й группе на терапию ответили 22 (56,4%), а во 2-й – 23 ребенка (69,7%) (табл. 4).

Были выявлены различия в частоте сохранения колитического копрологического синдрома между группами пациентов (p=0,006). При попарном сравнении установлено, что и сохранение колитических изменений в копрограмме, и отсутствие снижения концентрации УПМ в кале статистически значимо чаще наблюдались в 1-й группе детей по сравнению с 3-й группой (p=0,0031 и 0,049 соответственно).

После проведения терапии у 32 пациентов (30,2%) отмечались клинические и лабораторные признаки отсутствия ответа на терапию. Был проведен анализ факторов риска, предшествующих терапии, обладающих статистически значимым влиянием на исход лечения (табл. 5). Можно отметить, что повышение риска отсутствия ответа на лечение отмечалось при высо-

кой концентрации в кале УПМ на момент начала лечения более 10⁹ КОЕ/г (RR=14,09 [2,84; 69,96]) и выраженных признаках воспаления в копрограмме (выявление эритроцитов RR=6,26 [2,51; 15,62] и лейкоцитов «сплошь» RR=5,51 [2,22; 13,67]).

Данные табл. 5 показывают, что выбор применяемой схемы лечения статистически значимо повышает вероятность на ответ терапии. Так, риск отсутствия эффекта от терапии при применении нифуроксазид + пиофаг снижался на 0,21 [0,07; 0,66].

Проведенная однофакторная логистическая регрессия показала, что препараты «нифуроксазид» и «нифуроксазид+пиофаг» имеют разнонаправленное влияние на результаты терапии: применение препарата «нифуроксазид» повышает в 2,678 раза риск отсутствия ответа на лечение (ОШ=2,678 [1,14; 6,297]), а «нифуроксазид+пиофаг» снижает в 4,76 раза риск отсутствия ответа на лечение (ОШ=0,21 [0,067; 0,659], 1/0,21=4,76) (табл. 6).

Изучение совместного влияния факторов риска (инициальные особенности пациента и проведенная терапия) показало, что факторами

Факторы риска в разрезе результатов ответа наблюдаемых пациентов на терапию

Показатели	Все	Есть ответ на терапию	Нет ответа на терапию	p	OR	RR
Возраст 1–3 мес.	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,338	0,55 [0,2; 1,52]	0,85 [0,66; 1,09]
0	78 (73,6%)	52 (70,0%)	26 (81,0%)			
1	28 (26,4%)	22 (30,0%)	6 (19,0%)			
Возраст 4–6 мес.	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,705	1,18 [0,51; 2,74]	1,05 [0,82; 1,35]
0	46 (43,4%)	33 (45,0%)	13 (41,0%)			
1	60 (56,6%)	41 (55,0%)	19 (59,0%)			
Возраст 7–9 мес.	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,406	1,6 [0,56; 4,59]	1,17 [0,79; 1,73]
0	88 (83,0%)	63 (85,0%)	25 (78,0%)			
1	18 (17,0%)	11 (15,0%)	7 (22,0%)			
Концентрация в кале УПМ более 10 ⁹ КОЕ/г	(n=106)	(n=74)	(n=32)	<0,001*	14,09 [2,84; 69,96]*	4,17 [1,18; 14,68]*
0	95 (89,6%)	72 (97,0%)	23 (72,0%)			
1	11 (10,4%)	2 (3,0%)	9 (28,0%)			
Концентрация в кале УПМ 10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ/г	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,136	0,53 [0,23; 1,23]	0,82 [0,63; 1,07]
0	48 (45,3%)	30 (41,0%)	18 (56,0%)			
1	58 (54,7%)	44 (59,0%)	14 (44,0%)			
Концентрация в кале УПМ 10 ⁵ –10 ⁶ КОЕ/г	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,239	0,51 [0,18; 1,41]	0,84 [0,66; 1,07]
0	77 (72,6%)	51 (69,0%)	26 (81,0%)			
1	29 (27,4%)	23 (31,0%)	6 (19,0%)			
Грудное вскармливание	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,053	0,38 [0,14; 1,04]	0,78 [0,62; 0,98]*
0	72 (67,9%)	46 (62,0%)	26 (81,0%)			
1	34 (32,1%)	28 (38,0%)	6 (19,0%)			
Смешанное вскармливание	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,813	1,13 [0,45; 2,87]	1,04 [0,78; 1,39]
0	78 (73,6%)	55 (74,0%)	23 (72,0%)			
1	28 (26,4%)	19 (26,0%)	9 (28,0%)			
Искусственное вскармливание	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,11	1,97 [0,85; 4,56]	1,24 [0,94; 1,63]
0	62 (58,5%)	47 (64,0%)	15 (47,0%)			
1	44 (41,5%)	27 (36,0%)	17 (53,0%)			
Лейкоциты «сплошь» в кале	(n=106)	(n=74)	(n=32)	<0,001*	5,51 [2,22; 13,67]*	1,85 [1,23; 2,78]*
0	74 (69,8%)	60 (81,0%)	14 (44,0%)			
1	32 (30,2%)	14 (19,0%)	18 (56,0%)			
Эритроциты в кале	(n=106)	(n=74)	(n=32)	<0,001*	6,26 [2,51; 15,62]*	1,94 [1,29; 2,93]*
0	73 (68,9%)	60 (81,0%)	13 (41,0%)			
1	33 (31,1%)	14 (19,0%)	19 (59,0%)			
Аллергопатология	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,207	1,95 [0,76; 5,03]	1,25 [0,87; 1,8]
0	82 (77,4%)	60 (81,0%)	22 (69,0%)			
1	24 (22,6%)	14 (19,0%)	10 (31,0%)			
Гастроэнтеритическая патология	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,087	2,08 [0,89; 4,85]	1,26 [0,95; 1,68]
0	66 (62,3%)	50 (68,0%)	16 (50,0%)			
1	40 (37,7%)	24 (32,0%)	16 (50,0%)			
Нифуроксазид	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,022*	2,68 [1,14; 6,3]*	1,38 [1,02; 1,87]*
0	67 (63,2%)	52 (70,0%)	15 (47,0%)			
1	39 (36,8%)	22 (30,0%)	17 (53,0%)			
Пиофаг	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,653	1,24 [0,51; 3,0]	1,07 [0,81; 1,42]
0	73 (68,9%)	52 (70,0%)	21 (66,0%)			
1	33 (31,1%)	22 (30,0%)	11 (34,0%)			
Нифуроксазид+ пиофаг	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,005*	0,21 [0,07; 0,66]*	0,69 [0,55; 0,86]*
0	72 (67,9%)	44 (59,0%)	28 (88,0%)			
1	34 (32,1%)	30 (41,0%)	4 (12,0%)			
Нифуроксазид один или в комбинации	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,653	0,81 [0,33; 1,96]	0,94 [0,71; 1,25]
0	33 (31,1%)	22 (30,0%)	11 (34,0%)			
1	73 (68,9%)	52 (70,0%)	21 (66,0%)			
Пиофаг один или в комбинации	(n=106)	(n=74)	(n=32)	=0,022*	0,37 [0,16; 0,87]*	0,73 [0,54; 0,99]*
0	39 (36,8%)	22 (30,0%)	17 (53,0%)			
1	67 (63,2%)	52 (70,0%)	15 (47,0%)			

**Факторы риска ответа на терапию наблюдаемыми пациентами
на основе логистической регрессии**

Факторы риска	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	coef (B)	Exp (B) [95% CI]	p	coef (B)	Exp (B) [95% CI]	p
Возраст 1–3 мес.	–0,606	0,546 [0,197, 1,51]	=0,243			
Возраст 4–6 мес.	0,162	1,176 [0,507, 2,728]	=0,705			
Возраст 7–9 мес.	0,472	1,603 [0,558, 4,605]	=0,380			
УПМ более 10 ⁹ КОЕ/г	2,645	14,083 [2,837, 69,946]	=0,001*	2,726	15,272 [2,207, 105,698]	=0,006*
УПМ 10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ/г	–0,634	0,53 [0,229, 1,227]	=0,138			
УПМ 10 ⁵ –10 ⁶ КОЕ/г	–0,670	0,512 [0,185, 1,412]	=0,196			
Грудное вскармливание	–0,970	0,379 [0,139, 1,035]	=0,058	–2,834	0,059 [0,013, 0,275]	<0,001*
Смешанное вскармливание	0,125	1,133 [0,447, 2,872]	=0,793			
Искусственное вскармливание	0,679	1,972 [0,851, 4,571]	=0,113			
Лейкоциты «сплошь» в кале	1,707	5,512 [2,22, 13,675]	<0,001*			
Эритроциты в кале	1,835	6,265 [2,51, 15,629]	<0,001*	2,531	12,566 [3,159, 50,019]	<0,001*
Аллергопатология	0,667	1,948 [0,756, 5,023]	=0,168			
Гастроэнтеритическая патология	0,734	2,083 [0,893, 4,859]	=0,089			
Нифуроксазид	0,985	2,678 [1,14, 6,297]	=0,024*			
Пиофаг	0,214	1,239 [0,512, 2,995]	=0,636	–1,484	0,227 [0,074, 0,692]	=0,009*
Нифуроксазид+пиофаг	–1,563	0,21 [0,067, 0,659]	=0,008*	–2,121	0,120 [0,037, 0,389]	<0,001*

риска отсутствия ответа на терапию являются концентрация УПМ в кале «более 10⁹ КОЕ/г» (15,272 [2,207, 105,698]) и выявление в кале эритроцитов (12,566 [3,159, 50,019]). Способствовать положительному ответу на терапию могут применение «пиофаг» (0,227 [0,074, 0,692], 1/0,227=4,405) или еще более высокому положительному ответу при применении «нифуроксазид+пиофаг» (0,120 [0,037, 0,389], 1/0,120=8,33) и «грудное вскармливание» (0,059 [0,013, 0,275], 1/0,059=16,949).

Было также показано, что применение комбинации нифуроксазид+пиофаг оказывает более сильное положительное влияние на вероятность получить ответ на терапию, чем Пиофаг (–2,121 и –1,484 соответственно). Шанс отсутствия ответа на терапию при применении комбинации нифуроксазид+пиофаг ниже (0,120 [0,037, 0,389]), чем при применении монотерапии пиофагом (0,227 [0,074, 0,692]). В то же время монотерапия нифуроксазидом при однофакторном анализе сопровождалась статистически значимым повышением риска отсутствия ответа на терапию (2,678 [1,14, 6,297]), а при многофакторном анализе теряла свою статистическую значимость влияния на исход.

Анализ данных показал, что длительность диареи, метеоризма, вздутия живота, обильных срыгиваний статистически значимо не различалась в группах в зависимости от грудного вскармливания, смешанного вскармливания. Было выявлено статистически значимое возрастание длительности вздутия живота (p=0,007)

у пациентов, находящихся на искусственном вскармливании. Значение грудного вскармливания было продемонстрировано и при проведении многофакторного анализа: наиболее низкие шансы отсутствия ответа на проводимую терапию были у детей, получавших комбинированную терапию нифуроксазид+пиофаг и находившихся на грудном вскармливании.

Несмотря на то, что по результатам однофакторного анализа статистической значимых результатов по другим параметрам выявлено не было, стоит отметить, что пациенты, имеющие один или несколько перечисленных критериев, имели наиболее высокие риски как тяжелого течения инфекции (выраженные воспалительные изменения в копрограмме, значительная концентрация УПМ) или недостаточную активность факторов, обеспечивающих элиминацию возбудителя (ранний возраст, вынужденный перевод на искусственное вскармливание, отягощенный семейный анамнез).

Несмотря на то, что цели терапии у 32 пациентов достигнуты не были, у всех детей отмечалось улучшение отдельных параметров клинического (уменьшение частоты диареи, разрешение ряда клинических симптомов) и лабораторного (уменьшение концентрации УПМ, количества лейкоцитов в копрограмме) течения заболевания. Это оставляет возможность повторного применения различных средств лекарственной терапии с более высокой вероятностью достижения положительного результата.

Вопросы лечения ОКИ, вызванных УПМ, у детей грудного возраста являются предметом пристального интереса и споров в медицинском сообществе. Ряд микроорганизмов, относимых к потенциальным патогенам, могут в равной степени рассматриваться в качестве облигатных представителей нормальной микрофлоры. Стоит, однако, признать, что именно у детей 1-го года жизни сниженная колонизационная резистентность ЖКТ предрасполагает к развитию инфекционного процесса. Именно в данном возрасте микробиоценоз кишечника является наиболее чувствительным к различным воздействиям. Нарушения баланса симбиотической флоры и УПМ могут побуждать последних к активному дальнейшему росту и проявлению своих вирулентных свойств.

Именно поэтому для эффективного лечения при подобных состояниях необходимо проведение комплекса диагностических мероприятий для уточнения этиологии, определения количества микроорганизма и его чувствительности к бактериофагам и антибиотикам.

Среди пациентов, не ответивших на лечение, наиболее часто наблюдалась комбинация неблагоприятных предикторов: высокий титр УПМ (более 10^8 – 10^9 КОЕ/мг), колитический синдром, вынужденный перевод на искусственное вскармливание. Максимальное количество пациентов с неудовлетворительными результатами лечения наблюдалось в 1-й группе детей (43,6%), что может свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии нифуроксазидом. Добавление к терапии пиофага значительно повышало частоту выздоровления, однако и среди пациентов данной группы отмечались случаи неэффективной терапии. При детальном рассмотрении данных пациентов было установлено, что у них УПМ на момент начала терапии выявлялись в титрах не менее 10^9 КОЕ/мг. Вероятно, при столь выраженном повышении концентрации УПМ целесообразны удлинение курса терапии и дополнительное назначения препаратов, способствующих поддержанию симбиотической флоры толстой кишки.

Целесообразным является проведение дальнейших исследований, которые позволят расширить представления об эффективности терапевтических схем лечения ОКИ у данной группы пациентов и экстраполировать их на популяционном уровне.

Ограничением данного исследования служит то, что у всех пациентов перед назначением пиофага или антибактериального препарата осуществляли исследование чувствительности УПМ к лекарственному средству. Нельзя исключить,

что без подобного исследования эффективность проводимой терапии может снижаться. Стоит, однако отметить, что у всех пациентов, включенных в исследование, штаммы УПМ были чувствительны к пиофагу. Это может свидетельствовать о достаточно низком уровне резистентности к бактериофагам в целом у детей данного возраста. Ограничением данного исследования также следует считать его одноцентровой и ретроспективный характер.

Заключение

Таким образом, комбинированная терапия ОКИ условно-патогенной этиологии у детей грудного возраста с использованием антибактериальных препаратов (нифураксозид) в сочетании с бактериофагами (пиофаг) повышает эффективность лечения, благодаря более эффективной элиминации УПМ и сокращению продолжительности клинических симптомов. Неблагоприятными факторами, способствующими низкой эффективности лечения ОКИ, вызванной УПМ, явились: отказ от грудного вскармливания, высокий титр УПМ КОЕ/г (более 10^9 КОЕ/г) по данным бактериологического исследования фекалий, выявление эритроцитов в копрограмме, наличие гастроэнтерологической патологии у родственников 1-й линии родства и выявление колитического синдрома в копрограмме.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Ermolenko K.D.  0000-0002-1730-8576

Gonchar N.V.  0000-0002-5938-2934

Kirilenko L.A.  0009-0004-5129-8107

Skipchenko N.V.  0000-0001-8927-3176

1. Kotloff KL, Platts-Mills JA, Nasrin D, et al. Global burden of diarrheal diseases among children in developing countries: Incidence, etiology, and insights from new molecular diagnostic techniques. *Vaccine*. 2017; 35 (49): 6783–6789. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309441>.
2. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention, and treatment. *Infectious Disease Clinics*. 2005; 19 (3): 585–602. [https://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520\(05\)00039-5/fulltext](https://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520(05)00039-5/fulltext).
3. Алешикина А., Пшеничная Н., Бусленко А. Кишечная микрофлора при острой инфекционной диарее у взрослых. *Журнал проблемы биологии и медицины*. 2014; 3 (79): 72–73. https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/download/4997/5171.
4. Одилова Г., Шайкулов Х., Юсупов М. Клинико-бактериологическая характеристика стафилококковых диарей у детей грудного возраста. *Журнал вестник врача. herald/article/view/2098*. 2020; 1 (4): 71–74. https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/2098.
5. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М. Этиотропная терапия острых кишечных инфекций. *Инфекционные болезни*. 2009; 7 (3): 62–67. <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986947>.
6. Горелов А.В. Терапия острых кишечных инфекций у детей в современных условиях. *Вопросы современной педиатрии*. 2004; 3 (4): 72–78. <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-ostryh-kishechnykh-infektsiy-u-detey-v-sovremennykh-usloviyakh>.
7. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач*. 2013; 8: 31–31. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22577967>.
8. Новохионов А.А., Тихонова О.Н., Соколова Н.В., Калмыков А.А. Эффективная этиотропная терапия среднетяжелых форм острых кишечных инфекций. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008; 1: 68–70. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256264>.
9. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В. Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 117–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-117-123.
10. Железова Л.И., Кветная А.С., Бехтерева М.К. Состояние микрофлоры толстой кишки при ротавирусных диареях у детей. *Медицинский алфавит*. 2015; 2 (15): 24–26.
11. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В. Возможности профилактики и медикаментозной терапии гастроэнтерологической патологии после вирусных кишечных инфекций у детей. *Фарматека*. 2020; 27 (9): 86–91. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43982063>.
12. Делягин В.М., Плясунова С.А. Гемолитико-уремический синдром. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Приложение)*. 2015; 3: 23. <https://omnidoc.ru/upload/iblock/782/782198dfdc53f14be95531d33ffe46b.pdf>.
13. Трухманов М.С. Лечение острых диарей у детей в амбулаторных условиях. *Terra Medica Nova*. 2005; 2: 28–30. <http://filtrum.uz/files/pdf/1187101029.pdf>.
14. Eibl C, Bexiga R, Viora L, et al. The antibiotic treatment of calf diarrhea in four European Countries: a survey. *Antibiotics*. 2021; 10 (8): 910. DOI: 10.3390/antibiotics10080910.
15. Gouveia MAC, Lins MTC, Silva GAP. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. *Jornal de Pediatria*. 2020; 96: 20–28. <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/8/910>.
16. Schroder K, Battu A, Wentworth L, et al. Increasing coverage of pediatric diarrhea treatment in high-burden countries. *Journal of Global Health*. 2019; 9 (1): 0010503. DOI: 10.7189/jogh.09.010503.

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-123-137>

Х.М. Эмирова^{1,2}, Т.Е. Панкратенко^{2,3}, В.К. Вахитов⁴, О.М. Орлова^{1,2},
 О.О. Чернышева¹, А.Л. Музуров^{2,5}, Д.А. Кудлай^{6–8}, О.В. Зайцева¹,
 С.А. Мстиславская^{1,2}, Т.Ю. Абасеева^{1,2}, Г.А. Генералова^{2,5}, П.А. Шаталов⁹,
 П.В. Авдонин¹⁰, П.П. Авдонин¹⁰

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С АНТИТЕЛАМИ К ФАКТОРУ Н

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, г. Москва,
²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира» ДЗМ, г. Москва,
³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, ⁴ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань, ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», г. Москва, ⁶ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, ⁷Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, ⁸ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, ⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, г. Обнинск, Калужская область, ¹⁰ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук», г. Москва, РФ

Контактная информация:

Эмирова Хадиджа Маратовна – к.м.н., доц.,
 проф. каф. педиатрии Российского
 университета медицины
 Адрес: Россия, 127006, г. Москва,
 ул. Долгоруковская, 4
 Тел.: (495) 268-73-50
kh.emirova@outlook.com
 Статья поступила 25.12.23
 Принята к печати 29.01.24

Contact Information:

Emirova Khadizha Maratovna – Candidate
 of Medical Sciences, Associate Professor, Professor
 with the Pediatrics Department of the Moscow
 State Medical and Dental University
 Address: Russia, 127006, Moscow,
 Dolgorukovskaya ul., 4
 Phone: (495) 268-73-50
kh.emirova@outlook.com
 Received on Dec. 25, 2023
 Submitted for publication on Jan. 29, 2024