

© ГЕОРГИЕВА Е., 2015

УДК 616.233-007.272-053.3-02:615.33]-07

Георгиева Елена

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА НА РАЗВИТИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА В РАННЕМ ДЕТСТВЕ

Клиника пульмонологии с интенсивным отделением Университетской детской больницы, София, Болгария

Высокая частота развития бронхообструктивного синдрома (БОС) в раннем детском возрасте и вероятность его перехода в бронхиальную астму обуславливают актуальность выявления факторов риска свистящего дыхания (wheezing) у детей. В связи с этим для определения влияния антибиотикотерапии у детей грудного возраста на развитие бронхообструктивного синдрома в раннем детстве обследовано 155 детей – 103 ребенка с эпизодами бронхиальной обструкции, возникшими в возрасте до 3 лет (основная группа) и 52 условно здоровых ребенка. Установлено, что у 31 (20%) ребенка антибиотикотерапия проводилась в течение первой недели после рождения, из них 24 (23,3%) детям из основной группы и 7 (13,5%) из группы сравнения. При этом в обеих группах девочкам антибиотики назначались чаще, чем мальчикам ($p < 0,05$; коэффициент Крамера (V) 0,270). У половины детей основной группы, получивших антибиотики в первую неделю жизни, независимо от пола первый эпизод свистящих хрипов развился в течение первых 6 мес после рождения.

Среди пациентов, получивших антибиотики в течение первого года жизни, 71 (68,93%) ребенок был из основной группы и 10 (19,23%) детей из группы сравнения ($p < 0,001$; $V = 0,471$ для обоих полов). Установлены значимые различия между мальчиками и девочками в обеих группах как по количеству курсов приема антибиотиков, так и по частоте эпизодов бронхиальной обструкции ($p < 0,05$; $V = 0,311$).

Показано, что применение антибиотиков в течение первой недели после рождения является фактором риска последующего развития бронхиальной обструкции в раннем детстве, что имеет большее значение для девочек ($p < 0,05$, $V = 0,270$). Для обоих полов этот фактор является важным при раннем проявлении бронхиальной обструкции в возрасте до 6 мес. Проведение одного или нескольких курсов антибиотиков в течение первого года жизни существенно влияет на развитие БОС в раннем детстве ($p < 0,001$, $V = 0,471$). Установлена значимая связь между повторными курсами применения антибиотиков и высокой частотой эпизодов БОС в раннем детстве ($p < 0,01$, $V = 0,311$).

Ключевые слова: дети; новорожденные; ранний возраст; антибиотики; антибиотикотерапия; бронхообструктивный синдром.

Для цитирования: Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (3): 4–9.

Georgieva Elena

EFFECT OF ANTIBIOTIC TREATMENT IN INFANTS ON THE DEVELOPMENT OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN EARLY CHILDHOOD

University Pediatric Hospital, 1, St. Georgi Sofiiski Blvd. Sofia, Bulgaria, 1431

The high incidence of bronchial obstruction (BOS) in early childhood and the probability of its transition to bronchial asthma determine the relevance of the revealing risk factors for "wheezing" breathing (wheezing) in babies. In this regard for the determining of the effect of antibiotic therapy in infants on the development of bronchial obstruction in early childhood there were examined 155 infants - 103 infants with episodes of bronchial obstruction arising under the age of 3 years (study group) and 52 apparently healthy babies. In 31 infants (20%) antibiotic therapy was found to be given during the first week after birth, in 24 out of them (23.3%) from the main group and in 7 (13.5%) from the comparison group. At the same time in both groups antibiotics were administered to girls more often than to boys ($p < 0.05$; Cramer's V coefficient (V) 0,270). In a half of infants from the main group who received antibiotics in the first week of life, irrespective of the gender the first episode of "wheezing" was developed during the first 6 months after birth. Among patients who received antibiotics in the first year of life, the 71 (68.93%) infant was from the main group and 10 (19.23%) babies - from the comparison group ($p < 0,001$; $V = 0,471$ for both genders). The significant differences between boys and girls were established in both groups as for the number of courses of administration of antibiotics, as for the frequency of episodes of bronchial obstruction ($p < 0,05$; $V = 0,311$).

The use of antibiotics in the first week after birth was shown to be a risk factor for subsequent development of bronchial obstruction in early childhood, that has a more importance for girls ($p < 0,05$, $V = 0,270$). For both genders, this factor is important in the early manifestation of bronchial obstruction under the age of 6 months. The taking of one or more courses of antibiotics in the first year of life significantly affects the development of BOS in early childhood ($p < 0,001$, $V = 0,471$). There was established the significant relationship between repeated courses of antibiotics and a high frequency of episodes of BOS in early infancy ($p < 0,01$, $V = 0,311$).

Key words: children, infants, early age, antibiotics, antibiotic therapy, bronchial obstruction

Citation: Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(3): 4–9. (In Russ.)

Для корреспонденции: Георгиева Елена, врач клиники пульмонологии с интенсивным отделением Университетской детской больницы, София, Болгария, e-mail: goell@abv.bg

Бронхообструктивный синдром (БОС), или свистящее дыхание и одышка, у детей дошкольного возраста является одним из самых распространенных симптомов в педиатрической практике [1–3]. В то же время следует учитывать, что БОС является весьма гетерогенным по своей природе и может быть обусловлен многими заболеваниями. Клинические проявления БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания; часто развивается малопродуктивный кашель. При выраженной обструкции могут появиться шумный выдох, увеличение частоты дыхания, развитие усталости дыхательных мышц и снижение PaO_2 .

В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название «wheezing» – «синдром свистящего дыхания», так как свистящие звуки (дистантные или выслушиваемые при аускультации) являются основным клиническим проявлением БОС. Однако термин «бронхообструктивный синдром» не может быть использован как самостоятельный диагноз. По данным литературы, примерно треть детей переживают хотя бы один эпизод «wheezing» в возрасте до трех лет [4, 5]. В то же время, по мнению ряда авторов, около 50% детей имеют по меньшей мере один эпизод свистящего дыхания на первом году жизни [6, 7].

Связан ли бронхообструктивный синдром с развитием инфекционного воспаления при острой респираторной инфекции (вирусиндуцированные хрипы) или является следствием аллергического воспаления дыхательных путей при атопии, транзитное это состояние или является манифестацией бронхиальной астмы? Каковы основные причины, направляющие развитие процесса обструкции бронхов? Ответ на этот вопрос чаще всего остается неясным в первые годы жизни ребенка, но выяснение нескольких факторов с определенной степенью их влияния является чрезвычайно важным. Это подразумевает полное представление о генетической предрасположенности, перинатальных факторах влияния, роли окружающей среды, в том числе наличии аллергенов в доме, неблагоприятной экологической обстановки по месту проживания и др. [8, 9].

Высокая доля инфекционных заболеваний в детской патологии определяет значительное место, отводимое лечению антибиотиками, в современных схемах. В то же время применение антибиотиков связывают с повышенной частотой БОС в раннем детстве и его трансформацией в последующем в бронхиальную астму [10]. Показано, что применение антибиотиков во время беременности связано с повышенным риском развития астмы у ребенка. Дозозависимая связь имела место между риском развития астмы у ребенка и количеством курсов лечения антибиотиками, причем была отдельно зарегистрирована в отношении лечения антибиотиками инфекций дыхательных путей и других типов инфекций [11].

В связи с изложенным цель настоящей работы – установить характер влияния антибиотикотерапии у детей грудного возраста на развитие БОС в раннем детстве.

Материалы и методы

Обследованы 155 детей в возрасте от 1,5 до 13,6 года (средний возраст составил 5,4 года). Были сформированы 2 группы: основная группа, включавшая 103 детей, имевших в анамнезе документированные проявления бронхиальной обструкции в возрасте до 3 лет, и группа сравнения – 52 условно здоровых ребенка, не имевших хрипов до 3-летнего возраста. У детей, перенесших эпизоды бронхиальной обструкции, проводились следующие исследования: подробный опрос родителей с информацией о семейной истории, истории развития ребенка, наличие предрасположенности к аллергии, применение антибиотиков в неонатальном периоде и на первом году жизни, начало первого эпизода БОС и проведенной терапии, обзор медицинской истории предыдущих госпитализаций, а также клинико-лабораторные исследования, включавшие антропометрию, исследование функции внешнего дыхания, осмотр носоглотки, рентгенографию грудной клетки, клиническое исследование крови для установления эозинофилии. Исключались дети с врожденными аномалиями бронхолегочной системы, муковисцидозом, туберкулезным инфицированием, с инородным телом в бронхах, сердечно-сосудистыми и нервно-мышечными заболеваниями, с отсутствием информированного согласия или с дефектами оформления медицинской документации. В группе здоровых детей проводился опрос родителей, включавший сбор информации о семейной истории, истории развития ребенка, наличии атопических проявлений, применении антибиотика в неонатальном периоде и на первом году жизни. Исключались дети, у которых до 3 лет жизни был хотя бы один эпизод бронхиальной обструкции, а также при недостаточном заполнении медицинской документации.

Статистическая оценка была выполнена с помощью программы SPSS 15.0 с использованием критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Гендерное распределение всех обследованных детей ($n=155$) выглядело следующим образом: 90 детей, или 58,1% мальчиков, и 65 детей, или 41,9% девочек. В основной группе ($n=103$) 67 (65%) детей составили мальчики и 36 (35%) детей – девочки. Группа здоровых детей ($n=52$) состояла из 23 (44,2%) мальчиков и 29 (55,8%) девочек (рис. 1).

Преобладание мальчиков в основной группе детей, имевших эпизоды БОС, по сравнению с группой здоровых детей была статистически значимой ($p<0,05$, коэффициент Крамера (V) равен 0,199) и соответствовала известному факту о большей частоте развития БОС в раннем детстве среди детей мужского пола. Равномерное распределение мальчиков и девочек среди здоровых детей означает более высокую надежность в сравнительном исследовании.

Из всех наблюдавшихся детей ($n=155$) в 31 (20%) случае антибиотикотерапия проводилась в течение первой недели после рождения, из них 24 (23,3%) детям из основной группы ($n=103$) и 7 (13,5%) из группы сравнения ($n=52$). На рис. 2 показаны гендер-

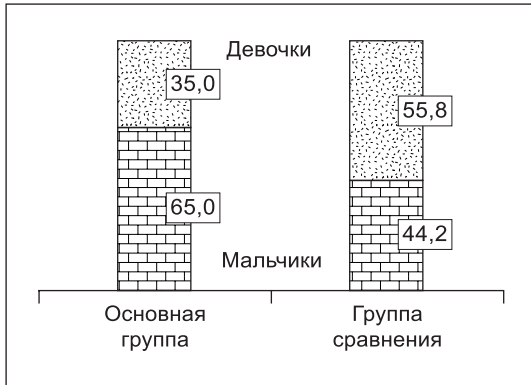


Рис. 1. Распределение детей по полу.

ные различия, свидетельствующие о том, что в обеих группах девочкам антибиотики назначались чаще, чем мальчикам ($p < 0,05$; $V = 0,270$).

В группе сравнения 4 (57,2%) детей, получивших антибиотики в течение первой недели жизни, родились с массой тела менее 2500 г; в основной группе таких детей было 9 (37,5%). Среди детей, получивших антибиотики в течение первой недели после рождения, у 7 (28,6%) из группы сравнения и 12 (50%) из основной группы в анамнезе имелись указания на проявления аллергии.

У половины детей с приступами свистящих хрипов (независимо от пола), получивших антибиотики в течение первой недели жизни, первый эпизод развился в возрасте до 6 мес. При этом у 12,5% – на 1-м месяце, у 25% – от 1 до 3 мес и у 12,5% в период между 3 и 6 мес жизни. Более половины (58,3%) из них имели низкую массу при рождении, у 66,6% отмечалась наследственная предрасположенность к аллергии.

В основной группе 71 (68,93%) ребенок получил антибиотики в первый год жизни, в группе сравнения лишь 10 (19,23%) ($p < 0,001$; $V = 0,471$), рис. 3.

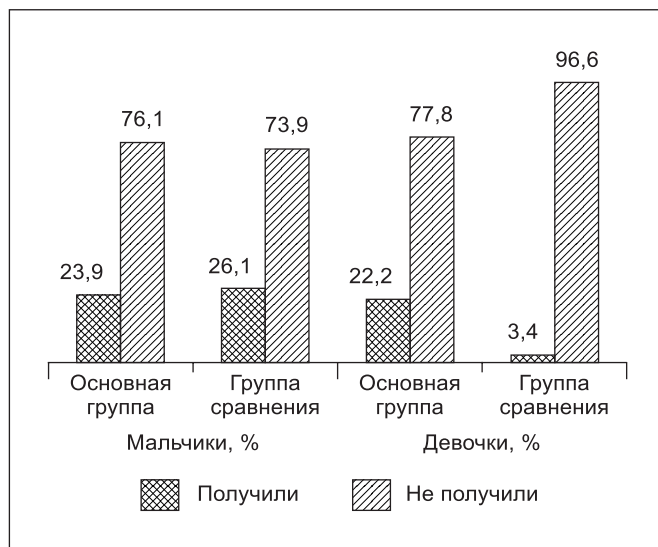


Рис. 2. Применение антибиотиков в раннем неонатальном периоде.

Мальчики из группы сравнения, получившие антибиотики в первый год жизни, составили треть ($n = 7$; 30,4%), в то время как в основной группе – 45 (67,16%) ($p < 0,05$; $V = 0,338$). На однократное введение антибиотика было указано у 21 (31,3%) ребенка мужского пола в основной группе против 5 (21,7%) в группе сравнения; двукратное применение антибиотиков отмечено у 13 (19,4%) из основной группы и у 2 (8,7%) здоровых детей. По 3 и 4 курса антибиотиков получили соответственно 4 (6%) и 7 (10,4%) детей из основной группы, тогда как в группе сравнения таковых не было.

Имелась значительная разница в количестве курсов антибиотикотерапии у девочек на первом году в период от 1 до 12 мес жизни: 26 (89,7%) здоровых девочек не получили антибиотики в сравнении с детьми из основной группы, где таковых было лишь 10 (27,8%) ($p < 0,001$, $V = 0,630$). 18 (50%) девочек основной группы и 2 (6,9%) из группы сравнения получили только один курс антибиотикотерапии, 2 курса получили соответственно 2 (5,6%) и 1 (3,4%), 3 курса и более антибиотикотерапии проводилось только 4 (11,1%) девочкам из основной группы.

Была обнаружена зависимость между количеством курсов применения антибиотиков и частотой последующих эпизодов свистящего дыхания за период в один календарный год ($p < 0,05$ и $V = 0,311$), одинаковая для детей обоих полов (рис. 4).

У 30 (42,25%) детей из основной группы и 2 (20%) из группы сравнения, получивших антибиотики в первый год жизни, в анамнезе были указания на проявления аллергии. Следует отметить, однако, что среди детей основной группы, не получивших антибиотики после 1 мес жизни в период младенчества, число детей с проявлениями аллергии также высоко – 20 (62,5%), тогда как в группе сравнения таких детей лишь треть – 14 (33,3%).

В ходе данной работы установлено, что из 58 детей основной группы, которым на момент проведения исследования исполнилось 5 лет, у 41,4% ($n = 24$)

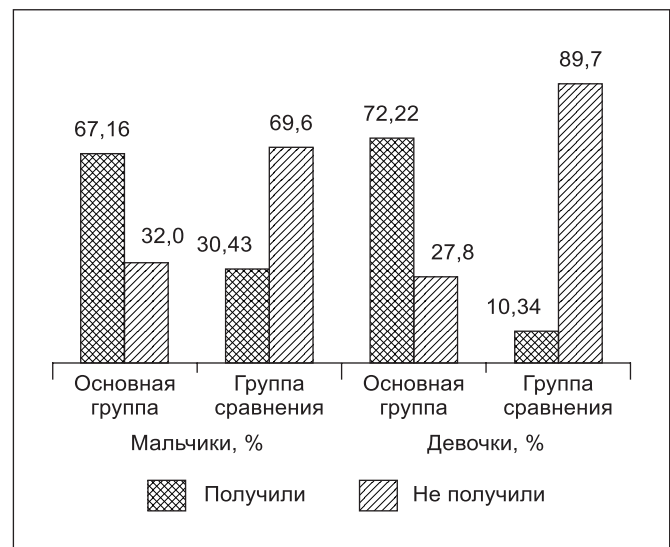


Рис. 3. Применение антибиотиков в грудном возрасте.

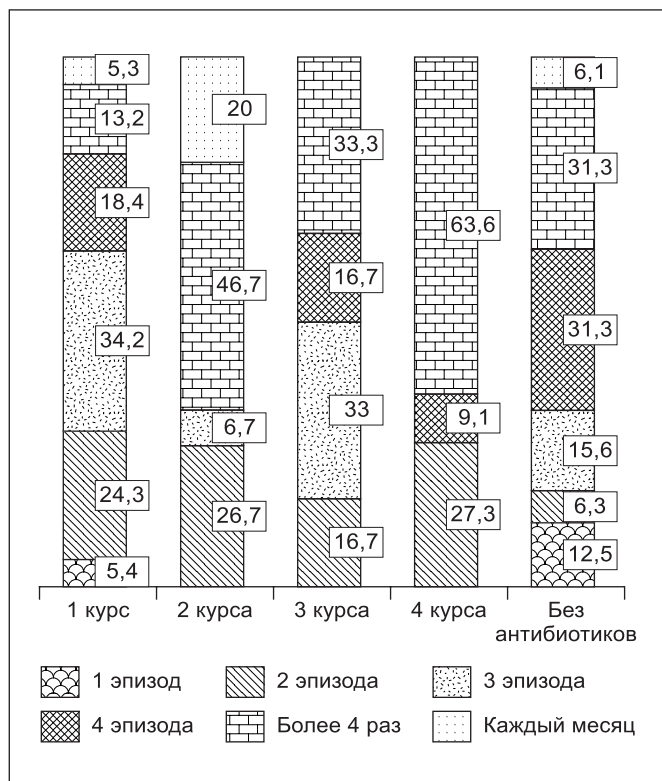


Рис. 4. Количество курсов антибиотиков в грудном возрасте и частота эпизодов свистящего дыхания.

не отмечено эпизодов БОС в предшествующем году и замечена тенденция к прекращению проявления бронхиальной обструкции. Из них только 4 (16,6%) получали антибиотик в первую неделю после родов, тогда как у 9 (26,47%), получивших антибиотик в неонатальном периоде, продолжались приступы БОС (разница хотя и незначительна, но имеет значение). Доля детей, которые в возрасте до пяти лет не имели приступов, но получали антибиотик на первом году жизни, составила 62,5% (n=15) против 67,64% (n=23) из тех, у кого продолжались приступы БОС в этом возрасте.

Лечение антибиотиками, несомненно, является одним из достижений медицины XX века. Однако чрезмерно широкое и бесконтрольное применение антибиотиков сопряжено с возрастанием риска побочных явлений, развитием аллергии и формированием бактериальной резистентности, которая в свою очередь затрудняет процесс создания новых классов антибиотиков [12]. Роль раннего применения антибиотиков (в течение первой недели или на первом году жизни) в развитии БОС является проблемой, требующей обсуждения в области охраны здоровья детей, ухода за новорожденными, инфекционной патологии, иммунологии [13].

Более широкое использование антибиотиков совпало с ростом детской астмы [14, 15]. Проведены исследования, которые устанавливают связь между применением антибиотиков в первый год жизни и развитием симптомов астмы, риноконъюнктивита и экземы у детей в 6–7 лет [16]. Было обнаружено, что применение даже одного курса антибио-

тиков в первый год жизни может быть фактором риска для развития астмы в детском возрасте [17]. Вновь обсуждается роль «гигиенической гипотезы», предрасполагающей к развитию иммунного ответа в сторону атопии [18, 19]. В ряде публикаций полагают, что причиной могут быть изменения в кишечной флоре при приеме антибиотика еще в период новорожденности [7]. Рассматривается компенсационное увеличение атопического иммунного ответа у детей с изначально повышенным содержанием Th2-лимфоцитов после подавления под влиянием антибиотика (особенно из класса макролидов) инфекционного воспаления [17]. Показано статистически значимое различие в количестве проведения курсов антибиотиков: один курс имел нулевой риск, а 2–5 курсов или более приводил к риску развития астмы в последующие годы [21]. Установлено, что курсы антибиотикотерапии в грудном возрасте у детей, имевших латентное нарушение противовирусного иммунитета, связанного с генетическим вариантом *17q21*, повышали восприимчивость к вирусным инфекциям, а позже способствовали развитию астмы [22].

Данная статья демонстрирует в первую очередь высокую частоту назначения антибиотиков среди детей, проживающих на территории Болгарии. Что касается взаимосвязи между применением антибиотиков в неонатальном периоде и проявлением свистящего дыхания в течение первых трех лет жизни, то статистически значимая зависимость установлена только для девочек. Трудно дать логическое объяснение этой особенности, так как в других исследованиях не приведено никаких различий по половому признаку. Вполне вероятно, что найденные различия являются результатом малого числа обследованных детей.

Относительно того, что половина детей с симптомами бронхиальной обструкции, получивших антибиотик в неонатальном периоде, имели первый эпизод свистящего дыхания в возрасте 6 мес, то одновременно было обнаружено, что более половины из этих детей имели низкую массу тела при рождении (58,3%) и проявления аллергии в анамнезе (66,6%). Возможно, у этих детей взаимосвязь антибиотикотерапии и развития БОС была также связана с морфологической незрелостью и аллергической предрасположенностью, в свою очередь спровоцированной ранним применением антибиотиков.

В данном исследовании подтверждается тезис о том, что применение антибиотиков в течение первой недели жизни может иметь отношение к развитию рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции до пяти лет [18]. Это поднимает вопрос о необходимости максимальной точности лечения антибиотиками в период новорожденности, которые часто назначаются лишь при предположительной инфекции.

Все дети, получившие один курс антибиотиков или более в течение первого года жизни, имели более высокую частоту возникновения БОС по сравнению со здоровыми, что согласуется с результатами других исследований. Установлена статистически значимая взаимосвязь между количеством курсов

антибиотиков в течение первого года жизни и частотой эпизодов бронхиальной обструкции в течение календарного года в последующем. Отсутствие связи между количеством назначенных антибиотиков и частотой эпизодов свистящих хрипов в первый год жизни говорит о том, что не принимаются во внимание курсы антибиотиков, применяемых в ходе заболевания с бронхиальной обструкцией в течение этого периода.

Не устанавливается причинно-следственная связь между использованием антибиотиков на первом году жизни и более частыми клиническими проявлениями атопии в виде аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита или крапивницы у детей с БОС в анамнезе. Однако семейная предрасположенность к атопии, вероятно, предрасполагает к большей восприимчивости к внешним воздействиям и лечению антибиотиками.

В данном исследовании установлена связь между использованием антибиотиков на первом году и появлением БОС до трех лет жизни, но не было обнаружено влияния антибиотикотерапии на сохранение эпизодов свистящего дыхания до возраста пяти лет.

Недостатком данного исследования является небольшое количество обследованных детей. Ретроспективный характер опросов смещает точность сбора информации и указаний количества курсов антибиотиков как в основной, так и в контрольной группе здоровых детей.

Таким образом, данное исследование подтверждает широкое применение в педиатрической практике антибиотиков у детей в неонатальном периоде, особенно значимое для девочек ($p < 0,05$; $V = 0,270$) и отображает существенную роль использования антибиотиков в последующем развитии бронхиальной обструкции в первые 6 мес жизни для детей обоих полов, особенно для детей с аллергической предрасположенностью и низкой массой тела при рождении. Подтверждается значимая роль одного курса антибиотикотерапии или более в течение первого года жизни для развития БОС в раннем детстве как для мальчиков, так и для девочек ($p < 0,001$; $V = 0,471$). Выявлена статистически значимая взаимосвязь между количеством курсов антибиотикотерапии и большей частотой эпизодов БОС в раннем детстве ($p < 0,05$; $V = 0,311$).

ЛИТЕРАТУРА

1. European Respiratory Society (ERS). *Handbook of Paediatric Respiratory Medicine* / Ed E. Eber, F. Midulla. 1-st ed. 2013: 310–5.
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., ред. *Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями*. М.: МИА; 2011.
3. Переновска П. Диференциална диагноза на бронхообструктивния синдром в ранна детска възраст. *Медимфо*. 2008; 8: 1–3. (На болг. яз.)
4. Henderson J., Granell R., Heron J., Sherriff A., Simpson A., Woodcock A. et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008; 63(11): 974–80.
5. Martinez F., Godfrey S. *Wheezing Disorders in the Preschool Child: Pathogenesis and Management*. London: Martin Dunitz; 2003.
6. Уманец Т.Р., Лапшин Ф.Ф. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей. *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. 2010; 2: 66–69.
7. Alm B., Erdes L., Möllborg P., Pettersson R., Norvenius S.G., Aberg N., Wennergren G. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008; 121(4): 697–702.
8. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Смирнов И.Е., Ксензова Л.Д., Ларькова И.А. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014; 93(3): 92–100.
9. Соловьева Н.А., Ильенкова Н.А., Смирнова С.В. Бронхообструктивный синдром у детей грудного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(4): 32–8.
10. Paediatric Asthma / Ed Kai-Håkon Carlsen, Jorrit Gerritsen. *European Respiratory Society Monograph*; 2012.
11. Stokholm J., Sevelsted A., Bonnelykke K., Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 631–7.
12. Critchley I.A., Brown S.D., Traczewski M.M. et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005–2006 U.S. Faropenem surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(12): 4382–9.
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 5: 4–14.
14. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A., Muller A., Minalu G., Faes C. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J. Antimicrob. Chemother*. 2011; 66: 3–12.
15. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733–43.
16. Foliaki S., Pearce N., Björkstén B., Mallol J., Montefort S., von Mutius E; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III Study Group. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 124(5): 982–9.
17. Marra F., Lynd L., Coombes M., Richardson K., Legal M., Fitzgerald J.M., Marra C.A. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006; 129(3): 610–8.
18. Droste J.H., Wieringa M.H., Weyler J.J., Nelen V.J., Vermeire P.A., Van Bever H.P. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30(11): 1547–53.
19. Craneemail J., Kristin Wickens K. Antibiotics and asthma: a tricky tributary of the hygiene hypothesis. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2(8): 595–7.
20. Jedrychowski W., Perera F., Maugeri U., Mroz E., Flak E., Perzanowski M., Majewska R. Wheezing and asthma may be enhanced by broad antibiotics used in early childhood. Concept and results of a pharmacoepidemiology study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2011; 62(2): 189–95.
21. Wjst M., Hoelscher B., Frye C., Wichmann H.E., Dold S., Heinrich J. Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur. J. Med. Res*. 2001; 6(6): 263–71.
22. Semic-Jusufagic A., Belgrave D., Pickles A., Telcian A.G., Bakhso-liani E., Sykes A. et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2(8): 621–30.

Поступила 05.03.15

REFERENCES

1. European Respiratory Society (ERS). *Handbook of Paediatric Respiratory Medicine* / Ed E. Eber, F. Midulla. 1-st ed. 2013: 310–5.
2. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., eds. *Clinical Allergy in Children with Emergency Conditions. [Klinicheskaya allergologiya detskogo vozrasta s неотложными состояниями]*. Moscow: MIA; 2011. (in Russian)
3. Perenovska P. Diferencialna diagnoza na bronhoobstruktivniya sindrom v ranna detska vrazst. *Medimfo*. 2008; 8: 1–3. (in Bulgarian)
4. Henderson J., Granell R., Heron J., Sherriff A., Simpson A., Woodcock A. et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6

- years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008; 63(11): 974–80.
5. Martinez F., Godfrey S. Wheezing Disorders in the Preschool Child: Pathogenesis and Management. London: Martin Dunitz; 2003.
 6. Umanets T.R., Lapshin F.F. Bronchial asthma and wheezing phenotypes in children. *Klinicheskaya immunologiya, allergologiya, infektologiya*. 2010; 2: 66–9. (in Russian)
 7. Alm B., Erdes L., Möllborg P., Pettersson R., Norvenius S.G., Aberg N., Wennergren G. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008; 121(4): 697–702.
 8. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Smirnov I.E., Ksenzova L.D., Larkova I.A. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014; 93(3): 92–100. (in Russian)
 9. Solov'eva N.A., Il'enkova N.A., Smirnova S.V. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2014; 17(4): 32–8. (in Russian)
 10. Paediatric Asthma / Ed Kai-Håkon Carlsen, Jorrit Gerritsen. European Respiratory Society Monograph; 2012.
 11. Stokholm J., Sevelsted A., Bonnelykke K., Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registrybased cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 631–7.
 12. Critchley I.A., Brown S.D., Traczewski M.M. et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005–2006 U.S. *Faropenem surveillance study*. 2007; 51(12): 4382–9.
 13. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'in A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 5: 4–14. (in Russian)
 14. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A., Muller A., Minalu G., Faes C. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J. Antimicrob. Chemother*. 2011; 66: 3–12.
 15. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733–43.
 16. Foliaki S., Pearce N., Björkstén B., Mallol J., Montefort S., von Mutius E; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III Study Group. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 124(5): 982–9.
 17. Marra F., Lynd L., Coombes M., Richardson K., Legal M., Fitzgerald J.M., Marra C.A. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006; 129(3): 610–8.
 18. Droste J.H., Wieringa M.H., Weyler J.J., Nelen V.J., Vermeire P.A., Van Bever H.P. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30(11): 1547–53.
 19. Craneemail J., Kristin Wickens K. Antibiotics and asthma: a tricky tributary of the hygiene hypothesis. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2(8): 595–7.
 20. Jedrychowski W., Perera F., Mauger U., Mroz E., Flak E., Perzanowski M., Majewska R. Wheezing and asthma may be enhanced by broad antibiotics used in early childhood. Concept and results of a pharmacoepidemiology study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2011; 62(2): 189–95.
 21. Wjst M., Hoelscher B., Frye C., Wichmann H.E., Dold S., Heinrich J. Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur. J. Med. Res*. 2001; 6(6): 263–71.
 22. Semic-Jusufagic A., Belgrave D., Pickles A., Telcian A.G., Bakhsoiliani E., Sykes A. et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2(8): 621–30.

Received 05.03.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.36-002.2-022.6-053.2-073.432

Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Волынец Г.В., Смирнов И.Е.**ИННОВАЦИОННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Научный центр здоровья детей, 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены результаты обследования 39 детей в возрасте от 3 до 18 лет с хроническим гепатитом С (ХГС). Диагноз установлен на основании клиничко-лабораторных и морфологических данных. Референтную группу составили 50 условно здоровых детей того же возраста. По данным традиционного ультразвукового исследования печени выделено два типа эхографических изменений паренхимы органа в зависимости от выраженности дистрофии гепатоцитов. Анализ акустической структуры паренхимы печени в визуальном, параметрическом и числовом форматах с помощью методики *Acoustic Structure Quantification* выявил новые возможности оценки стадий фиброза у детей с ХГС. Установленные акустические закономерности с учетом морфологических данных позволяют точно распределять больных ХГС по стадиям заболевания по системе *METAVIR*. При отсутствии признаков фиброза (F0) значения индекса плотности (ИП) в среднем составили 1,26 (1,21–1,27) (1,21–1,31) усл. ед., при минимальном и умеренно выраженном фиброзе (F1–2) ИП был равен 1,66 (1,56–1,77) (1,42–1,83) усл. ед., при выраженном фиброзе – 2,30 (2,11–2,47) (2,09–2,67) усл. ед., у пациента с циррозом печени его разброс был в пределах 3,4–4,2 усл. ед.

Ключевые слова: хронический гепатит С у детей; *Acoustic Structure Quantification*; индекс плотности; ультразвуковая диагностика.

Для цитирования: *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18 (3): 9–14.

Ivleva S. A., Dvoryakovskaya G. M., Dvoryakovskiy I. V., Potapov A. S., Volynets G. V., Smirnov I. E.

THE INNOVATIVE ULTRASONIC METHOD OF ASSESSMENT OF THE LIVER PARENCHYMA IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

Для корреспонденции: *Ивлева Светлана Анатольевна*, мл. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИЦЗД, e-mail: ivlevaSV@gmail.com