



Meditsinskiy sovet

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 17

MEDICAL COUNCIL

А АНГИНА

Б бронхит

В ВЕТРЯНКА

Г ЗРЫЖА

Д Дерматит

П Е Д И А Т Р И Я
для непрерывного медицинского образования педиатров
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров

e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакторы: Ксения Кириллова,

Людмила Головина

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана

Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,

podpiska@remedium.ru

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,

ул. Бакунинская, 71, стр. 10

e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25/26/27

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации

ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –

подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 28 октября 2019 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	08.02.2019
№2	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	28.02.2019
№4	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	15.03.2019
№5	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	20.03.2019
№6	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	09.04.2019
№8	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.05.2019
№10	Онкология Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович	20.06.2019
№11	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	15.06.2019
№12	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2019
№15	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	10.10.2019
№16	Кардиология Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович	30.09.2019
№17	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2019
№19	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	03.11.2019
№20	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	03.11.2019
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.12.2019



2019 | № 17

medical council
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

Pediatrics



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
MD, Prof.

Editorial office:

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Lyudmila Golovina

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

TeL/fax: +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on October 28, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2019

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine. The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



The list of thematic issues of the journal

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	03.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Валкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндо-кринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Aydeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vigel, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

16+

Неонатология

- И.Н. Захарова, А.Е. Кучина, И.В. Бережная**
Новые возможности для сохранения грудного вскармливания за счет применения пробиотиков для профилактики мастита и лактостаза у кормящих женщин 17

Здоровый ребенок

- И.Н. Захарова, Т.М. Творогова**
Коррекция микронутритивного дефицита – одно из приоритетных направлений в практической работе педиатра 24
- О.Н. Комарова, А.И. Хавкин**
Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет 37
- О.В. Лекомцева, С.Ю. Косюга, Ясмина Лечеб**
Роль стоматологического просвещения детей 7–8 лет в комплексе профилактических мероприятий. 46
- И.Н. Захарова, Е.А. Соловьева, Т.М. Творогова, С.И. Лазарева, Т.Ю. Вилькен, Н.Г. Сугян**
Факторы, влияющие на статус витамина D у московских подростков 50

Бронхопальмонология, лор

- Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова**
Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии 58
- Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова, О.Г. Наумов**
О роли топических препаратов в терапии острого среднего отита у детей 76
- Ю.Л. Мизерницкий, Н.Л. Доровская, И.М. Мельникова**
Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте 83
- А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.Д. Майкова, Н.В. Кароид, И.В. Леписева, В.И. Свиницкая, Т.С. Логачева**
Клиника, диагностика и лечение респираторной *Mycoplasma pneumoniae*-инфекции у детей 91
- Т.Е. Таранушенко**
Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии 100
- С.А. Карпищенко, С.В. Баранская**
Возможности терапии заболеваний полости носа и околоносовых пазух 107
- А.И. Сафина**
Локальная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. . 112
- Н.Э. Пайганова, В.М. Зайцев**
Уход за полостью носа при насморке у новорожденных и детей первых лет жизни – современные тенденции. . 116
- А.М. Закирова, О.И. Пикруза, Е.В. Волянюк, Э.Л. Рашитова**
Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра 122

Гастроэнтерология

- И.Н. Захарова, И.В. Бережная, С.В. Шишкина**
Хронический запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта у детей: коморбидность или клиническая закономерность? 130

- В.А. Курьянинова, М.В. Стоян, И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.С. Кашников, Р.А. Атанесян, С.В. Долбня, Л.Д. Кочнева, Е.В. Завьялова, Л.М. Абрамская**
Эффективность нутритивной поддержки детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете 138

- М.М. Гурова**
Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии 147

Дерматология

- Е.Н. Саверская**
Современные подходы к наружной терапии чувствительных участков кожи при atopическом дерматите у детей: фокус на топические ингибиторы кальциневрина. 156
- И.Н. Захарова, А.Н. Касьянова**
Микробиом кожи: что нам известно сегодня? 168

Аллергология и иммунология

- Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова**
Возможности симптоматической терапии аллергического ринита у детей 179
- В.Н. Дроздов, О.А. Воробьева, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших**
Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей 186
- Г.Д. Тарасова, Т.И. Гаращенко, Я.М. Сапожников**
Аллергический ринит в детской практике 192
- Е.В. Каннер, А.В. Горелов, Д.В. Печуров, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева**
Почему острые респираторные инфекции у детей остаются актуальной проблемой? Особенности течения, возможности профилактики и лечения 198

Школа педиатра

- А.В. Горелов, Е.В. Мелехина, Э.С. Сидельникова**
Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов 208
- А.С. Масель, И.Л. Никитина, Д.А. Яблуневская, В.Х. Текуева, П.В. Попова, Е.В. Каприор, А.С. Ткачук, Я.А. Болотко**
Роль метаболического контроля гликемии при гестационном сахарном диабете в программировании перинатального риска 218
- Ф.П. Романюк**
Взгляд педиатра на лечение atopического дерматита с применением метилпреднизолона 226
- И.Н. Захарова, И.В. Бережная, А.Е. Кучина, О.В. Дедикова**
Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня? 236

Трудный диагноз

- А.С. Юнусов, Т.И. Гаращенко, П.И. Белавина, А.Г. Рязанская, Е.В. Молодцова, Я.М. Сапожников**
Результаты хирургического лечения детей с PFAPA-синдромом 244

- Тесты/задачи** 252

Content

Neonatology

- I.N. Zakharova, A.E. Kuchina, I.V. Berezhnaya
 New trends in preserving breastfeeding by use of probiotics to prevent mastitis and lactostasis in breastfeeding women 17

Healthy child

- I.N. Zakharova, T.M. Tvorogova
 Correction of micronutrient deficiencies is one of the priority directions in the practical work of a pediatrician . . 24
- O.N. Komarova, A.I. Khavkin
 Influence of functional ingredients of baby food on immunity 37
- O.V. Lekomtseva, S.Y. Kosyuga, Y. Lecheb
 The role of dental education of 7–8 year's children in the complex of preventive measures. 46
- I.N. Zakharova, E.A. Solov'yeva, T.M. Tvorogova, S.I. Lazareva, T.Yu. Vil'ken, N.G. Sugyan
 Factors affecting vitamin D status in Moscow adolescents 50

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Yu.L. Mizernitskiy, I.M. Melnikova
 Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms 58
- D.A. Tulupov, E.P. Karpova, O.G. Naumov
 On the role of topical drugs in the treatment of acute otitis media in children. 76
- Y.L. Mizernitskiy, N.L. Dorovskaya, I.M. Melnikova
 Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood 83
- A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina, I.D. Maykova, N.V. Karoid, I.V. Lepiseva, V.I. Svintsitskaya, T.S. Logacheva
 Clinical features, diagnosis and treatment of respiratory *M. pneumoniae* infection in children. 91
- T.E. Taranushenko
 Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy 100
- S.A. Karpishchenko, S.V. Baranskaya
 Treatment options of the nasal cavity and paranasal sinuses diseases. 107
- A.I. Safina
 Local antibiotic therapy for acute upper respiratory tract infections 112
- N.E. Payganova, V.M. Zaytsev
 Nasal cavity care in newborns and young children with rhinitis: current trends 116
- A.M. Zakirova, O.I. Pikuza, E.V. Volyanyuk, E.K. Rashitova
 Modern approaches to the prescription of mucolytics and expectorants in the daily pediatric practice 122

Gastroenterology

- I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya, S.V. Shishkina
 Chronic constipation combined with biliary tract dysfunction in children: comorbidity or clinical regularity? 130

- V.A. Kur'yaninova, M.V. Stoyan, I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov, V.S. Kashnikov, R.A. Atanesyan, S.V. Dolbnya, L.D. Kochneva, E.V. Zav'yalova, L.M. Abramskaya
 Effectiveness of nutritional supplementation for children with coeliac disease who are on a gluten-free diet 138

M.M. Gurova

- Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm 147

Dermatology

- E.N. Saverskaya
 Modern approaches to external therapy of sensitive skin area in atopic dermatitis in children: focus on topical calcineurin inhibitors. 156
- I.N. Zakharova, A.N. Kas'yanova
 Skin microbiome: What is known today? 168

Allergology and immunology

- D.A. Tulupov, E.P. Karpova
 Possibilities of symptomatic treatment of allergic rhinitis in children 179
- V.N. Drozdov, O.A. Vorob'eva, S.Yu. Serebrova, E.V. Shikh
 Use of inosine pranobex in frequently ill children 186
- G.D. Tarasova, T.I. Garashchenko, Y.M. Sapozhnikov
 Allergic rhinitis in children's practice. 192
- E.V. Kanner, A.V. Gorelov, D.V. Pechkurov, M.L. Maksimov, A.S. Ermolayeva
 Why do acute respiratory infections in children remain a pressing problem? Current, prevention and treatment options 198

Pediatrician school

- A.V. Gorelov, E.V. Melekhina, E.S. Sidelnikova
 Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children with acute respiratory infections requiring antibacterial drugs. 208
- A.S. Masei, I.P. Nikitina, D.A. Yablunovskaya, V.Kh. Tekueva, P.V. Popova, E.V. Kaprior, A.S. Tkachuk, Y.A. Bolotko
 Role of metabolic glycemic control in programming perinatal risk in gestational diabetes. 218
- F.P. Romanyuk
 Pediatrician's view about the treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone 226
- I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya, A.E. Kuchina, O.V. Dedikova
 Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: what is known about it today? 236

Difficult diagnosis

- A.S. Yunusov, T.I. Garashchenko, P.I. Belavina, A.G. Ryazanskaya, E.V. Molodtsova, Y.M. Sapozhnikov
 Results of surgical treatment of children with PFAPA syndrome. 244

Tests/tasks 252

Новые возможности для сохранения грудного вскармливания за счет применения пробиотиков для профилактики мастита и лактостаза у кормящих женщин

И.Н. Захарова[✉], ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

А.Е. Кучина, e-mail: kafedra25@yandex.ru

И.В. Бережная, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье обсуждается уникальное свойство автономной изменчивости состава грудного молока под воздействием внешних факторов, в т. ч. под влиянием эндогенных (гормональных) и экзогенных (диетических, экологических) факторов. Представлен анализ результатов исследований, каким образом влияют способ родоразрешения и антибиотикопрофилактика на бактериальный состав молока, а также обсуждается вопрос, есть ли разница между этими двумя факторами. Приводятся результаты исследований EUROMAPGROUP и HUMAP и ориентировочный подсчет объема антибиотиков (в тоннах), применяемых в животноводстве, что демонстрирует одну из глобальных проблем современности – антибиотикорезистентность. С целью предотвращения получения ребенком субтерапевтических доз антибиотика с молоком матери предложен современный способ профилактики лактационного мастита с помощью пробиотика *Lactobacillus fermentum* CECT5716, недавно появившегося на российском фармацевтическом рынке. Приведены основные исследования, посвященные пробиотикам грудного молока и профилактике мастита и лактостаза у кормящих женщин.

Ключевые слова: грудное молоко, грудное вскармливание, антибиотикопрофилактика, микробиота грудного молока, пробиотики, мастит, лактозастаз, кормящая женщина, дети, кесарево сечение, антибиотики, профилактика, антибиотикорезистентность, *L. fermentum*, *L. salivarius*

Для цитирования: Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В. Новые возможности для сохранения грудного вскармливания за счет применения пробиотиков для профилактики мастита и лактостаза у кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2019;(17):17-23. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-17-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New trends in preserving breastfeeding by use of probiotics to prevent mastitis and lactostasis in breastfeeding women

Irina N. Zakharova[✉], ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article discusses the unique property of autonomous variability in breast milk composition under the influence of external factors, including endogenous (hormonal) and exogenous (dietary, environmental) factors. The authors presented the analysis of study findings, how the method of delivery and antibiotic prophylaxis affect the bacterial composition of milk and discuss whether there is a difference between two factors. The results of EUROMAPGROUP and HUMAP studies and an approximate estimation of antibiotics volume (in tons) used in food animal production are presented, which demonstrates one of the global problems of our time - antibiotic resistance. A modern method for preventing lactational mastitis using the probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716, which was recently launched to the Russian pharmaceutical market, is proposed to prevent the child from receiving subtherapeutic antibiotic doses with mother's milk. The main studies on the breast milk probiotics and the prevention of mastitis and lactostasis in breastfeeding women are presented.

Keywords: breast milk, breastfeeding, antibiotic prophylaxis, breast milk microbiota, probiotics, mastitis, lactostasis, breastfeeding woman, children, cesarean section, antibiotics, prevention, antibiotic resistance, *L. fermentum*, *L. salivarius*

For citation: Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V. New trends in preserving breastfeeding by use of probiotics to prevent mastitis and lactostasis in breastfeeding women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):17-23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-17-23.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как говорил известный политик Уинстон Черчилль, «нет более тонкого вложения для любого сообщества, чем вкладывать молоко в детей». Грудное молоко (ГМ) чрезвычайно важно для ребенка, поскольку определяет его рост и развитие в будущем, в т. ч. вносит вклад в интеллектуальный потенциал [1]. Именно поэтому изучение состава ГМ остается актуальным на протяжении многих десятилетий. Современные методы исследования макро- и микроэлементного состава ГМ, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и изучение бактериального разнообразия состава микробиоты ГМ (секвенирование нового поколения – NGS), приближают нас к открытию его новых свойств. И чем ближе мы знакомимся со свойствами и составом материнского молока, способностью автономно меняться на разных стадиях лактации, в т. ч. под влиянием эндогенных (гормональных) и экзогенных (диетических, экологических) факторов, тем ценнее оно становится. Так, попадание в молоко полихлорированных бифенилов (ПХБ) при производстве клея, а также тяжелых металлов, способных, благодаря своим липофильным свойствам, биоаккумулироваться в рыбе и других опасных органических соединениях, может способствовать повышению концентрации цитокинов Th1-профиля в ГМ, что положительно коррелирует с риском мастита у женщин, а высокое содержание цитокина IL-1 β – с появлением желтухи у новорожденных [2, 3].

МИКРОБИОТА ЖЕНСКОГО МОЛОКА

Современные генетические методы исследования совсем недавно пролили свет на микробиотическое разнообразие различных локусов человеческого организма, и теперь, наряду с такими биоактивными молекулами ГМ, как лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, цитокины, факторы роста, олигосахариды и другие, мы говорим о необходимости сохранять, сберегать или даже оптимизировать микробиоту женского молока [4]. Изучение микробиоты ГМ представляется далеко не легкой задачей, и вряд ли когда-нибудь мы придем к общему знаменателю, определив хотя бы относительно «нормальный» ее состав. Причин к тому как минимум пять. Имеют значение: способ родоразрешения, состояние здоровья матери, гестационный возраст ребенка при рождении, стадия лактации, географическая принадлежность, т. е. пять популярных причин, воздействие которых наиболее изучено [5–7]. Как ни странно, но в эту пятерку не вошли антибиотики, оказывающие непосредственное бактерицидное/бактериостатическое действие, в т. ч. на «хорошую» микробиоту. Но так ли это на первый взгляд очевидно?! Обращаясь к клиническим рекомендациям (протоколу лечения) Российского общества акушеров-гинекологов «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода», очевидно, что все женщины за 30–60 минут до операции подвергаются антибиотикопрофилакти-

тике¹. Такого же мнения, кстати, придерживаются эксперты ВОЗ (2015 г.), дающие «сильную рекомендацию, опирающуюся на доказательства среднего качества», основанную на анализе 95 клинических исследований Кокрановской базы данных^{2,3} [8]. Безусловно, для нас все же приоритетными являются рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Логично предположить, что границу между факторами «способ родоразрешения» и «внутриутробная антибиотикопрофилактика» провести крайне трудно. Обратим внимание на исследования микробиоты ГМ, проведенные до 2015 г., когда еще не все женщины при оперативном родоразрешении подвергались антибиотикопрофилактике. К примеру, испанские коллеги, Khodayar-Pardo P. и др., в своих трудах в 2014 г. хотя и использовали метод количественной полимеразной цепной реакции, но показали более высокие концентрации в ГМ бактерий вида *Streptococcus* и более низкие концентрации видов *Bifidobacterium* при родах путем кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами. Справедливости ради, авторы не указали, проводилась ли предоперационная антибиотикопрофилактика, в то время как минимум 1 женщина из 7 в группе рожавших путем кесарева сечения не получила антибиотик до или во время операции [5]. Интересно другое исследование, уже с использованием метода секвенирования нового поколения, Illumina CA (USA), результаты которого хоть и опубликованы в текущем году, но набор клинического материала осуществлялся уже более 10 лет назад, с 2005 по 2009 г., с пометкой «по акушерским рекомендациям того времени ни одна женщина, подвергшаяся плановому родоразрешению, не получала антибиотик до родов». Было показано, что антибиотикопрофилактика сыграла менее заметную роль в отношении изменения микробиотического состава ГМ, нежели чем способ родоразрешения, более того, повысила его разнообразие. Остается лишь задуматься о «качестве» такой микробиоты. Нельзя не отметить, что объектами данного исследования стали участницы другого известного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), оценивавшего влияние пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus* LPR и *Bifidobacterium longum* BL999 (LPR + BL999), *L. paracasei* ST11 и *B. longum* BL999 (ST11 + BL999) или плацебо), которые принимались матерью во время беременности, на риск развития атопического дерматита у ребенка в будущем. Авторы показали, что пробиотики не оказали никакой статистической значимости на изменение микробиоты ГМ [9, 10]. Очевидно, данный вопрос требует дальнейшего изучения, а также тщательного сбора достоверной информации.

¹ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (утв. Президентом Российского общества акушеров-гинекологов). Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.

² WHO recommendation on antibiotic prophylaxis for caesarean section using a single dose of first generation cephalosporin or penicillin in preference to other classes of antibiotics (September 2015). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization. Available at: <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/who-recommendation-antibiotic-prophylaxis-caesarean-section-using-single-dose-first-generation>.

³ WHO recommendations for prevention and treatment of maternal, peripartum infections. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186171/9789241549363_eng.pdf?sequence=1.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БЕРЕМЕННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

Между тем беременные и кормящие женщины часто находятся под гиперопекой врачей различных специальностей, что нередко приводит к излишним профилактическим и лечебным мероприятиям, в т. ч. и назначению антибиотиков. В 1999 г. было опубликовано интересное датское популяционное исследование (EUROMAP group), дающее объективное представление о применении лекарственных средств у беременных и кормящих женщин, основанное на единой базе данных отпуска медикаментов этой группе населения (за 12 недель до и 12 недель после родов), которое заключило, что 16 001 женщина выкупила в этот период лекарства по 34 834 рецептам! К сожалению, большинство рецептов как до, так и после родов были выписаны на антибиотики: 28,7 и 20,1% соответственно [11].

УГРОЗА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Одним из наиболее частых осложнений послеродового периода и причиной назначения антибактериального лечения (не всегда или часто необоснованной) является лактационный мастит. Трудности дифференциальной диагностики и лечения лактостаза и мастита обсуждаются в современных публикациях [12, 13]. В свою очередь, эти нерешенные трудности подвергают грудного ребенка воздействию субтерапевтической дозы антибиотика, используемого для лечения лактационного мастита у матери, что способствует развитию антибиотикорезистентности у обоих [14]. В связи с этим педиатры должны уделять должное внимание профилактике лактационного мастита, поскольку современные женщины выписываются из роддома, как правило, на 3-й день после родов и все рекомендации по сохранности грудного вскармливания дает педиатр!

Кроме этого, необходимо учесть, что в 2019 г., по мнению экспертов ВОЗ, пятое, «почетное» место среди 10 основных угроз человечеству, требующих пристального внимания и решения, заняла антибиотикорезистентность. Конечно, не только необоснованное назначение или прием антибиотиков человеком имеют значение, возможно, наибольший вес имеет применение этих препаратов в ветеринарии⁴. Было подсчитано, что в 2010 г. потребление антибиотиков в мировом животноводстве достигло 63 151 т, в России данный показатель к 2030 г. возрастет в два раза (рис. 1) [15].

Исследование HUMAP, основанное на методе идентификации загрязнителей ГМ с применением технологии Randox Food Diagnostics (Infiniplex для молочной матрицы), лишь подтверждает влияние этого негативного внешнего (диетического) фактора. Практически 85,2% образцов ГМ женщин, не получавших антибактериального лечения во время беременности, родов и раннем послеродовом периоде (7 дней после родов), были положительны на β-лактамы, а 23,5% – на хинолоны. Заметим, как ни стран-

но, что в таком же проценте образцов ГМ (85,7%) остатки β-лактамов были обнаружены у 49 женщин, получивших антибиотик во время или после родов [16]. β-лактамы – самые часто назначаемые антибиотики в гинекологии. Из протокола «Кесарево сечение»: «...наиболее приемлемыми для антибиотикопрофилактики препаратами являются цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефуоксим) и ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксиклав/сульбактам, амоксициллин/сульбактам)...», к тому же защищенные пенициллины – препараты выбора в борьбе с инфекционным маститом^{5,6} [17]. Напомним, что соотношение концентрации антибиотика «молоко – плазма», используемое для объективного расчета воздействия антибиотика на грудного ребенка при лечении мастита у матери, достигает 38% для пенициллинов широкого спектра действия [14]. Помимо субтерапевтических концентраций антибиотиков, получаемых ребенком через ГМ, в исследованиях показано высокое содержание в кишечнике младенцев ГАР (генов антибиотикорезистентности) и МГЭ (мобильных генетических элементов), передаваемых ребенку от матери [18]. Известно, что бактерии приобретают суперсилу против антибиотиков либо посредством накапливающихся в ДНК мутаций, либо «любезно» делятся своими генами посредством МГЭ с другими родственными и неродственными штаммами. Таким образом, борьба с необоснованным назначением антибиотиков и антибиотикорезистентностью, которую ребенок буквально впитывает с молоком матери с первых дней жизни, – наша первоочередная задача.

Однако педиатрам вряд ли под силу добиться снижения частоты назначения антибиотика при мастите у матери, поскольку вопрос о назначении препарата, как правило, решает не детский врач. В то же время для нас это очень важно, поскольку антибиотик, назначенный матери в период грудного вскармливания, однозначно приносит вред младенцу.

ПРОФИЛАКТИКА ЛАКТОСТАЗА – КОНТРОЛЬ ПЕДИАТРА И ПРОБИОТИКИ

Эффективное опорожнение груди – основная профилактическая мера для развития лактостаза как основного предшественника мастита [19]. На педиатрическом участке при осуществлении патронажей участковой медсестрой и педиатром необходимо не только призывать матерей, особенно первородящих, к необходимости грудного вскармливания, но и консультировать по вопросам правильной техники кормления и/или использования молокоотсосов (по показаниям) [12]. Подробно опрашивать кормящих матерей по вопросам возникновения болей в молочной железе, объясняя, что появление боли может быть предвестником лактостаза и/или мастита. Кроме того, педиатры

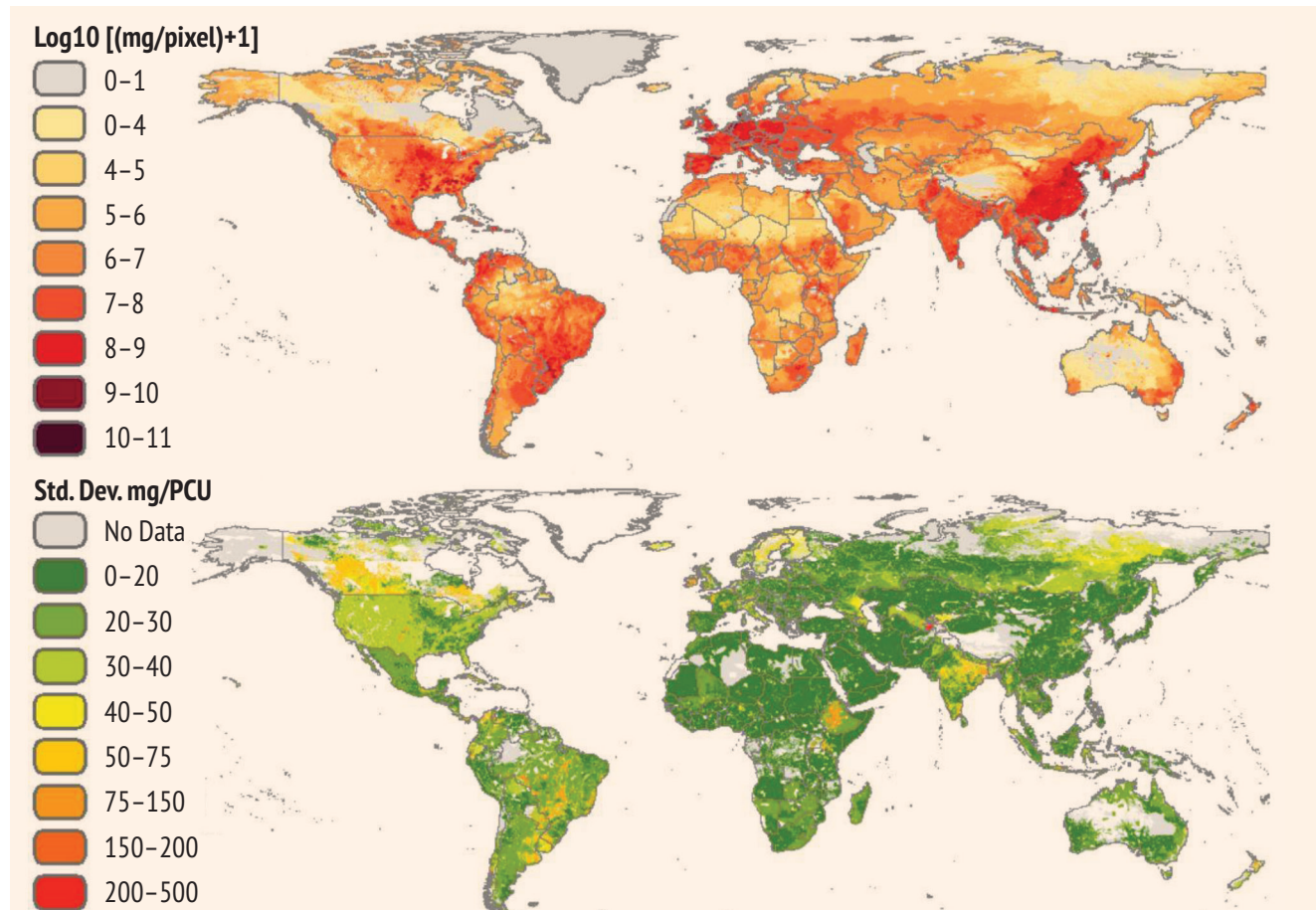
⁴ Десять проблем здравоохранения, над которыми ВОЗ будет работать в 2019 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.

⁵ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (утв. Президентом Российского общества акушеров-гинекологов). Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.

⁶ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190. Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.

● **Рисунок 1.** Глобальное потребление антимикробных препаратов в животноводстве в миллиграммах на 10 км² (одна точка на карте соответствует 10 км²) (сверху). Среднее от стандартных отклонений оценок (в миллиграммах) на каждую единицу популяции (PCU – population correction unit) (снизу) [15]

● **Figure 1.** Global consumption of antimicrobials in food animal production in milligrams per 10 km² (one point on the map represents 10 km²) (above). The mean of estimate standard error (in milligrams) per PCU (population correction unit) (below) [15]



должны консультировать женщин о необходимости соблюдения необходимой диеты, способствующей правильной выработке полноценного молока. Следующей гипотетически эффективной мерой профилактики лактационного мастита является иммунизация кормящих женщин против *Staphylococcus aureus*, основного виновника инфекционного процесса в молочной железе. Однако пока такая мера работает только в ветеринарии для молочных коров. Создание вакцины для человека представляет трудности из-за множественных факторов вирулентности и сложных антигенных характеристик возбудителя [20]. С другой стороны, возвращаясь к вопросу микробиоты ГМ, лактостаз и мастит также рассматривают как результат дисбиоза микробиоты ГМ, снижения ее α -разнообразия и относительной распространенности рода *Staphylococcus* [21, 22]. На сегодняшний день подающим большие надежды препаратом, заявившим о способности восстанавливать баланс молочной микробиоты, является монокомпонентный пробиотик на основе *L. fermentum* CECT5716 (Лактанза), разработка которого стала результатом многочисленных исследований, заслуживающих доверия, некоторые из которых приведены в таблице.

Лактобактерии – первые молочнокислые бактерии, идентифицируемые в ГМ по материалам, полученным Martin и др. в 2003 г. [23]. Поиск наиболее подходящего штамма на роль защитника с учетом свойств безопасности, выживаемости в ЖКТ, тропности к тканям молочной железы, отсутствия генов антибиотикорезистентности и нежелательных лекарственных реакций заняло более 10 лет [24]. В 2008 г. Jiménez и др. показали эффективность *L. salivarius* CECT5713 и *L. gasseri* CECT5714, по сравнению с плацебо, в борьбе со *Staphylococcus aureus* [25]. В 2010 г. Arroyo, R. и др. уже на большей выборке ($n = 352$) заявили об эффективности пробиотиков *L. fermentum* CECT5716 и *L. salivarius* CECT5713 по сравнению с антибиотиками [26]. В 2017-м José A. Hurtado и др. в РКИ с участием уже 625 женщин показали снижение частоты мастита на 51% в группе, получавшей пробиотик *Lactobacillus fermentum* CECT5716 [27]. Поэтому разработанный компанией Biosearch S.A. (Гранада, Испания) БАД на основе *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (Лактанза) – единственный наиболее перспективный естественный бактериальный защитник, получивший статус пробиотика, в качестве профилактики лактационного мастита.

- **Таблица.** Основные исследования, посвященные пробиотикам ГМ и профилактике мастита и лактостаза у кормящих женщин
- **Table.** Main studies on BM probiotics and prevention of mastitis and lactostasis in breastfeeding women

Исследование	Основные результаты
Martín R. и др., 2003 [23]	ГМ является источником пробиотических молочнокислых бактерий, которые назвали <i>Lactobacillus gasseri</i>
Heikkilä M.P. и др., 2003 [28]	Изолированные из ГМ <i>Enterococcal</i> , <i>Strep. salivarius</i> , <i>Staph. epidermidis</i> , <i>Lact. rhamnosus</i> , <i>Lact. crispatus</i> обладают ингибирующей активностью против <i>Staph. aureus</i>
Jimenez E. и др., 2008 [25]	<i>L. salivarius</i> CECT5713 и <i>L. gasseri</i> CECT5714 эффективны при лечении лактационного мастита по сравнению с плацебо
Arroyo R. и др., 2010 [26]	<i>L. fermentum</i> CECT5716 и <i>L. salivarius</i> CECT5713 эффективны при лечении лактационного мастита по сравнению с антибиотиками
Gil-Campos M. и др., 2012 [29]	Lc40 (<i>L. fermentum</i> CECT5716) снижает частоту инфекций ЖКТ у детей в возрасте до 6 месяцев
Maldonado-Lobón J.A. и др., 2015 [30]	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 снижает <i>Staphylococcus</i> в ГМ
Leónides Fernández и др., 2016 [31]	Пероральное введение <i>L. salivarius</i> PS2 во время беременности, по-видимому, является эффективным методом профилактики инфекционного мастита
Kang M.S. и др. [32]	<i>Lactobacillus salivarius</i> и <i>Lactobacillus fermentum</i> вырабатывают мурамидазу (лизозим), обладающую антимикробной активностью против <i>Staphylococcus aureus</i>
Hurtado J.A. и др., 2017 [27]	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 эффективен для профилактики инфекционного мастита

В зависимости от текущего состояния воспалительной реакции, CECT5716 либо стимулирует фагоцитоз, а также приводит к повышению противовоспалительных цитокинов, что наблюдается в экспериментах с отсутствием инфекционного процесса, либо стимулирует фагоцитоз, противовоспалительные цитокины, а также дополнительно снижает провоспалительные цитокины, тем самым останавливая опасный избыточный воспалительный процесс, а вместе с ним и негативную симпто-

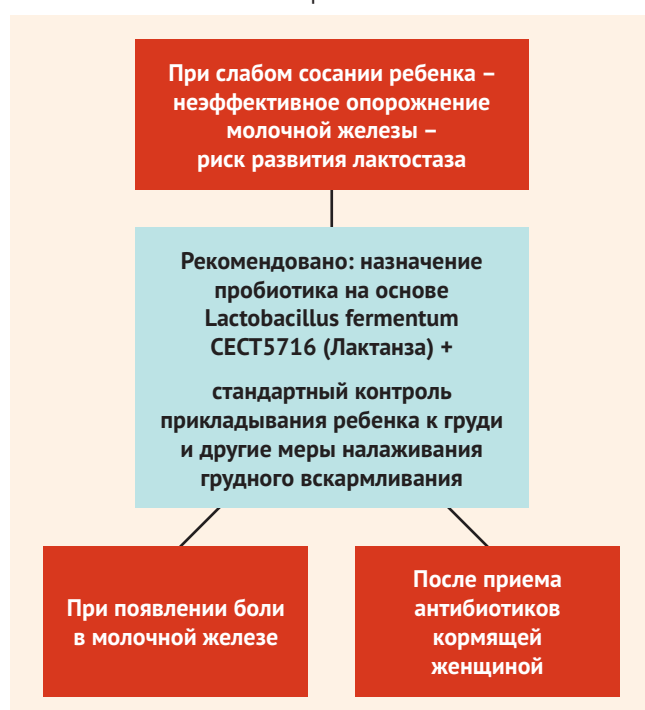
матику. При этом поддерживая процесс фагоцитоза, CECT5716 предупреждает рецидивирование и резистентность инфекции, поддерживая тем самым местный антимикробный ответ организма [33].

Педиатры должны обращать внимание кормящих матерей на свойства данного пробиотика и рекомендовать Лактанзу в качестве профилактики лактостаза, особенно в группах риска (рис. 2).

ВЫВОД

Таким образом, качественный состав ГМ, в т. ч. его микробиом, в настоящее время находится под пристальным вниманием ученых. Влияние некоторых внешних факторов (качество продуктов питания, диета матери, способ родоразрешения, антибиотикотерапия) становится очевидным. Борьба с антибиотикорезистентностью провозглашена ВОЗ одной из 10 важных миссий современности. Педиатр оказывается на передовой в этой схватке, ведь именно для детского населения эта проблема наиболее опасна и актуальна. Кроме осознанного назначения антибиотиков ребенку только по абсолютным показаниям и вакцинации как профилактики жизнеугрожающих и/или инвалидизирующих инфекционных заболеваний, в арсенале педиатра появились пробиотики. Они активно используются для лечения острых кишечных инфекций у детей (лакто- и бифидосодержащие препараты), а с недавнего времени и для снижения риска воспаления молочной железы в период лактации у женщин. Поддержка и развитие изучения пробиотических возможностей представителей здоровой микробиоты являются, на наш взгляд, перспективной и важной инвестицией общественного здравоохранения для будущих поколений.

- **Рисунок 2.** Профилактическое назначение пробиотика на основе *Lactobacillus fermentum* CECT5716
- **Figure 2.** Prophylactic prescription of *Lactobacillus fermentum* CECT5716-based probiotic



Поступила / Received 27.09.2019
Отрецензирована / Review 15.10.2019
Принята в печать / Accepted 18.10.2019

Список литературы / References

- Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
- Pajewska-Szmyt M., Sinkiewicz-Darol E., Gadzała-Kopciuch R. The impact of environmental pollution on the quality of mother's milk. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(8):7405–7427. doi:10.1007/s11356-019-04141-1.
- Apaydin K., Ermis B., Arasli M., Tekin I., Ankarali H. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice. *Pediatr Int*. 2012;54(6):801–805. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03680.x.
- Collado M.C., Santaella M., Mira-Pascual L., Martínez-Arias E., Khodayar-Pardo P., Ros G., Martínez-Costa C. Longitudinal Study of Cytokine Expression, Lipid Profile and Neuronal Growth Factors in Human Breast Milk from Term and Preterm Deliveries. *Nutrients*. 2015;7(10):8577–8591. doi: 10.3390/nu7105415.
- Khodayar-Pardo P., Mira-Pascual L., Collado M.C., Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J. Perinatol*. 2014;34(5):599–605. doi:10.1038/jp.2014.47.
- Cabrera-Rubio R., Mira-Pascual L., Mira A., Collado M.C. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *J. Dev. Orig. Health Dis*. 2016;7(1):54–60. doi:10.1017/S2040174415001397.
- Boix-Amorós A., Collado M.C., Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016;7(7):492. doi: 10.3389/fmicb.2016.00492.
- Gyte G.M., Dou L., Vazquez J.C. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):Cd008726. doi: 10.1002/14651858.CD008726.pub2.
- Hermansson H., Kumar H., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E., Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr*. 2019;6(4). doi: 10.3389/fnut.2019.00004.
- Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):1355–60. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.003.
- Olesen C., Steffensen F.H., Nielsen G.L., de Jong-van den Berg L., Olsen J., Sørensen H.T. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(1):139–144. doi: 10.1007/s002280050608.
- Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В., Санникова Т.Н. Мастит и/или лактостаз? Как отличить? Чем помочь? Как лечить? *Медицинский совет*. 2019;11(1):10–15. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-10-15.
- Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V., Sannikova T.N. Mastitis and/or plugged ducts? How to differentiate, help and treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;11(1):10–15. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-10-15.
- Angelopoulou A., Field D., Ryan C.A. et al. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol*. 2018;207(2):83–94. doi: 10.1007/s00430-017-0532-z.
- van Watum J.J., Leferink T.M., Wilffert B., Ter Horst P.G.J. Antibiotics and lactation: An overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):5–17. doi: 10.1111/bcpt.13098.
- Thomas P., Van Boeckel, Brower Ch., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., Teillant A., Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(5):5649–5654. doi: 10.1073/pnas.1503141112.
- Dinleyici M., Yildirim G.K., Aydemir O., Kaya T.B., Bildirici Y., Carman K.B. Human milk antibiotic residue levels and their relationship with delivery mode, maternal antibiotic use and maternal dietary habits. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(19):6560–6566. doi: 10.26355/eur-rev_201810_16072.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство*. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1080 с. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E. (Ed.). *Obstetrics: national guidelines*. 2nd ed. updated and revised. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.1080 p.
- Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra Ch., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J., Rautava S., Isolauri E., Salminen S., Kumar H., Satokari R., Virta M. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nature Communications*. 2018;9(3891). doi: 10.1038/s41467-018-06393-w.
- Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(2):CD005458. doi: 10.1002/14651858.CD005458.pub3.
- Barie P.S., Narayan M., Sawyer R.G. Immunization Against *Staphylococcus aureus* Infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(8):750–756. doi: 10.1089/sur.2018.263.
- Delgado S., Arroyo R., Jiménez E., Marin M.L., Del Campo R., Fernandez L., Rodriguez J.M. *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiology*. 2009;9(82). doi: 10.1186/1471-2180-9-82.
- Murphy K., Curley D., O'Callaghan T.F., O'Shea C.A., Dempsey E.M., O'Toole P.W., Ross R.P., Ryan C.A., Stanton C. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep*. 2017;7(7):40597. doi:10.1038/srep40597.
- Martín R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marin M.L., Xaus J., Fernández L., Rodríguez J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(7):754–758.
- Fernández L., Arro L.R., Espinosa I., Marin M.L., Jiménez E., Rodríguez J.M. Probiotics for human lactational mastitis. *Beneficial Microbes*. 2014;5(2):169–183. doi: 10.3920/BM2013.0036.
- Jimenez E., Delgado S., Maldonado A., Arroyo R., Albuja M., Garcia N., Jarod M., Fernandez L., Gomez A., Rodriguez J.M. *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiology*. 2008;8(143). doi: 10.1186/1471-2180-8-143.
- Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jimenez E., Fernandez L., Rodriguez J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(15):1551–1558. doi: 10.1086/652763.
- Hurtado J.A., Maldonado-Lobón J.A., Díaz-Ropero M.P., Flores-Rojas K., Uberos J., Leante J.L., Affumicato L., Couce M.L., Garrido J.M., Olivares M., Fonollá E. Oral Administration to Nursing Women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2017;12(4):202–209. doi: 10.1089/bfm.2016.0173.
- Heikkilä M.P., Saris P.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*. 2003;95(3):471–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911694>.
- Gil-Campos M. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacological Research*. 2012;65(5):231–238. doi: 10.1016/j.phrs.2011.11.016.
- Maldonado-Lobón J.A., Díaz-López M.A., Carputo R., Duarte P., Díaz-Ropero M.P., Valero A.D., Sañudo A., Sempere L., Ruiz-López M.D., Bañuelos Ó., Fonollá J., Olivares Martín M. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 Reduces *Staphylococcus* Load in the Breastmilk of Lactating Mothers Suffering Breast Pain: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2015;10(9):425–32. doi: 10.1089/bfm.2015.0070.
- Fernández L., Cárdenas N., Arroyo R., Manzano S., Jiménez E., Martín V., Rodríguez J.M. Prevention of Infectious Mastitis by Oral Administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 During Late Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(5):568–573. doi:10.1093/cid/civ974.
- Kang M.S., Lim H.S., Oh J.S., Lim Y.J., Wuertz-Kozak K., Harro J.M., Shirliff M.E., Achermann Y. Antimicrobial activity of *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus fermentum* against *Staphylococcus aureus*. *Pathog Dis*. 2017;75(2). doi: 10.1093/femspd/ftx009.
- Díaz-Ropero M.P., Martín R., Sierra S., Lara-Villoslada F., Rodríguez J.M., Xaus J., Olivares M. Two *Lactobacillus* strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *Journal of Applied Microbiology*. 2007;102(2). doi:10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Information about the author:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of Russia, Head of Speranskiy Chair for Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module, Г.Н. Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, Paediatrician, Post-Graduate Student of Speranskiy Chair for Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Speranskiy Chair for Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Коррекция микронутритивного дефицита – одно из приоритетных направлений в практической работе педиатра

И.Н. Захарова✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Т.М. Творогова, e-mail: tvort@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Микронутриенты (витамины, минеральные вещества, микроэлементы) – незаменимые вещества, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма. Проблема недостатка витаминов приводит к риску развития алиментарно-зависимых заболеваний. Приведены причины неадекватной обеспеченности витаминами и минеральными веществами: несбалансированное нерациональное питание, качество самих продуктов, пищевая ценность которых при использовании современных технологий производства значительно снижена. Отмечено, что биологическая доступность, т. е. степень усвоения витаминов из различных продуктов, колеблется в широких пределах – от 5 до 80% от их общего содержания в продукте.

Для того чтобы конкретизировать многообразную физиологическую роль микронутриентов как важнейшую составляющую различных ферментных систем и катализаторов обменных процессов, авторы суммировали литературные данные, отражающие значимость витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, ретинола, витамина D и их функциональные взаимосвязи, а также необходимость гармоничного сбалансированного подхода к их дозированию.

Освещена проблема негативного влияния дефицита микроэлементов на структурно-функциональное состояние различных органов и систем, на заболеваемость, линейный рост, развитие различных навыков и психоэмоциональную сферу ребенка. Обращено внимание на опасность микронутритивного дефицита, который нередко остается нераспознанным в течение длительного времени, т. к. его клинические проявления неспецифичны и могут наблюдаться при различных заболеваниях. Однако избыток отдельных микронутриентов также нарушает физиолого-биохимические процессы в организме. Потребности в витаминах у здоровых грудных детей соответствуют количеству витаминов, которое ребенок потребляет ежедневно с молоком матери: с 4–6-месячного возраста на обеспеченность ребенка витаминами оказывает существенное влияние введение прикорма, для детей от 1,5 до 3 лет суточная доза витаминов и минеральных веществ в ВМК не должна превышать 50% суточной физиологической потребности, а старше 3 лет – не превышать 100% от суточной физиологической потребности для витаминов А, Д и микроэлементов (селен, цинк, йод, медь, железо) и 200% – для водорастворимых витаминов. Приведен пример сбалансированных и полноценных по составу витаминных комплексов Мульти-табс.

Ключевые слова: микронутриенты, витамины, дети, витаминный статус детей, влияние дефицита микроэлементов, витаминный комплекс эссенциальных витаминов (А, С, D)

Для цитирования: Захарова И.Н., Творогова Т.М. Коррекция микронутритивного дефицита – одно из приоритетных направлений в практической работе педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(17):24–35. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-24-35.

Статья публикуется при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

Correction of micronutrient deficiencies is one of the priority directions in the practical work of a pediatrician

Irina N. Zakharova✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Tat'yana M. Tvorogova, e-mail: tvort@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Micronutrients (vitamins, minerals, micronutrients) are essential for the normal functioning of the body. The problem of vitamin deficiency leads to the risk of alimentary-dependent diseases. The reasons of inadequate provision with vitamins and minerals are given: unbalanced irrational nutrition, the quality of the products themselves, the nutritional value of which is significantly reduced with the use of modern production technologies. It is noted that the biological availability, i.e. the degree of absorption of vitamins from different products, varies widely - from 5 to 80% of their total content in the product.

In order to concretize the diverse physiological role of micronutrients as an important component of various enzyme systems and metabolic catalysts, the authors summarize the literature reflecting the importance of vitamins of group B, ascorbic acid, retinol, vitamin D and their functional correlations, as well as the need for a balanced and harmonious approach to their dosing.

The problem of negative influence of deficiency of microelements on the structural and functional condition of various organs and systems, on morbidity, linear growth, development of various skills and psycho-emotional sphere of the child is covered. Attention is paid to the danger of micronutrient deficiency, which often remains unrecognized for a long time, because its clinical manifestations are not specific and can be observed in various diseases. However, the excess of individual micronutrients also disrupts the

physiological and biochemical processes in the body. The vitamin requirements of healthy infants correspond to the amount of vitamins consumed daily with the mother's milk: From 4-6 months of age, the provision of vitamins to the child is significantly affected by the introduction of complementary foods, for children from 1.5 to 3 years of age, the daily dose of vitamins and minerals in the VMC should not exceed 50% of the daily physiological needs, and for children over 3 years of age - should not exceed 100% of the daily physiological needs for vitamins A, D and micronutrients (selenium, zinc, iodine, copper, iron), and 200% - for water-soluble vitamins. An example of balanced and complete composition of vitamin complexes Multi-Tabs is given.

Keywords: micronutrients, vitamins, children, vitamin status of children, influence of micronutrient deficiencies, vitamin complex of essential vitamins (A, C, D)

For citation: Zakharova I.N., Tvorogova T.M. Correction of the micronutrient deficiency is one of the priority directions in the practical work of a pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):24-35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-24-35.

The article is published with the support of Pfizer Innovations.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хорошо известно, что микронутриенты (витамины, минеральные вещества, микроэлементы) – это незаменимые вещества, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма. Это биологические катализаторы биохимических реакций, протекающих в живой клетке. Сами витамины, не являясь источниками энергии, участвуют в усвоении пищи, регуляции многообразных функций, в процессах роста, адаптации и развития детского организма. Недостаток витаминов – фактор риска многих алиментарно-зависимых заболеваний (атеросклероз, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, остеопороз, дизметаболическая нефропатия и др.).

Витамины поступают в организм в основном с пищевыми продуктами и, несмотря на их многообразие функций, требуются организму в очень небольших количествах (в мг, мкг). Они не накапливаются и довольно быстро выводятся, поэтому необходимо постоянное ежедневное их поступление для поддержания необходимого уровня в организме. Еще Гиппократ писал: «Мы едим то, что мы едим. Болезнь – это результат нарушения питания, привычек и характера жизни человека».

К сожалению, как показывают исследования, в современном мире человек в любом возрасте не может получить достаточное количество всех витаминов и минеральных веществ с питанием. Согласно данным ФИЦ питания, даже сбалансированный рацион может быть дефицитным на 20–30% по основным витаминам [1].

Причинами неадекватной обеспеченности витаминами и минеральными веществами являются как несбалансированные нерациональные рационы питания, так и качество самих продуктов, пищевая ценность которых при использовании современных технологий производства значительно снижена.

При кулинарной обработке потери витаминов могут составлять от 10–30% до 40–90%. К факторам, влияющим на устойчивость витаминов в ходе хранения и переработки пищевых продуктов, относятся кислород, освещенность, окислительно-восстановительные свойства компонентов пищи, продолжительность и способ хранения [2]. Значительная часть витаминов разрушается при длитель-

ном хранении и переработке пищевых продуктов. Например, известно, что пантотеновая кислота содержится почти во всех продуктах. Ранее считалось, что организм не может испытывать дефицит этого витамина. Однако свежие продукты, содержащие пантотеновую кислоту, чаще всего составляют небольшую часть пищевого рациона, а замораживание продуктов в морозильной камере уменьшает содержание витамина на треть плюс его потеря наполовину при термическом воздействии, поэтому оказалось, что и дети, и взрослые не получают пантотеновую кислоту в необходимом количестве. Зеленые листовые овощи как источник фолиевой кислоты и других витаминов, выращенные ускоренным, «цивилизационным» методом, не позволяют растениям накопить витамины. Тепловая обработка продуктов ведет к их существенным потерям. Так, при варке овощей, мяса потери фолиевой кислоты составляют 70–90%; яиц – 50% [3].

Низкая обеспеченность витаминами может быть также обусловлена избыточным потреблением рафинированной высококалорийной пищи (белый хлеб, макаронные, кондитерские изделия, сахар) и однообразием в выборе пищевых продуктов.

Превышение калорийности рациона над уровнем энергозатрат в сочетании с недостаточным потреблением витаминов группы B, D, C, E, каротиноидов, минеральных веществ – это основные нарушения полноты и сбалансированности питания детей, которые приводят к избыточной массе тела, ожирению и микронутритивному дефициту [4, 5]. Результаты анкетирования родителей детей школьного возраста показали, что в домашних условиях дети часто потребляют продукты животного происхождения с высоким содержанием насыщенных жирных кислот (до 30%), много сладостей. Характерно недостаточное потребление свежих овощей, фруктов, молочных продуктов и рыбы. Почти половина детей 1 раз в месяц, а каждый десятый ребенок несколько раз в месяц употребляют блюда из сети предприятий фастфуда [6].

Следует отметить, что биологическая доступность, т. е. степень усвоения витаминов из различных продуктов, колеблется в широких пределах – от 5 до 80% от их общего содержания в продукте. Например, усвоение витамина B2 из мяса и молочных продуктов приближается к 90–100%, тогда как из круп – только 40–70% [5, 7].

Наиболее подвержены развитию гиповитаминоза беременные и лактирующие женщины, дети раннего возраста, дошкольники, школьники, подростки; дети, страдающие хроническими заболеваниями или перенесшие острые бактериально-вирусные инфекции; имеющие повышенные физические и умственные нагрузки; дети из семей с низким социально-экономическим уровнем; проживающие в неблагоприятной экологической обстановке. Именно эти контингенты, прежде всего, нуждаются в дополнительной дотации витаминов, микроэлементов (МЭ) и минералов [8, 9].

В целом исследования витаминного статуса у детей различных регионов РФ, опубликованные в Национальной программе по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами (2017 г.), показали, что низкая обеспеченность витаминами детей, проживающих в разных регионах, была практически идентичной. При этом сочетанный дефицит 3–4 водорастворимых витаминов (группа В, С) отмечен у 44,9% детей.

Низкая обеспеченность витамином D распространена во всем мире, включая детей и подростков, беременных и лактирующих женщин, а также взрослых людей различного возраста [10]. Многоцентровое проспективное когортное исследование «Родничок», проведенное в 11 региональных центрах РФ с обследованием 1 230 детей младшей возрастной группы, показало крайне низкую обеспеченность витамином D в 2–3-летнем возрасте, дети до 2 лет были обеспечены витамином лучше. При этом дефицит витамина в возрасте до 6 месяцев выявлен у 35%; во втором полугодии – у 20,4%; в возрасте 2 лет – у 45%; в 3 года – у 62% [10]. Среди школьников в возрасте 7–14 лет в Центральном и Северо-Западном регионах витамином D обеспечено не более 10% детей [4, 5].

В настоящее время как в России, так и во всем мире пристальное внимание уделяется проблемам рационального питания будущей матери. В отечественных и зарубежных исследованиях последних лет отмечается, что дефицит микронутриентов в рационе будущей матери увеличивает риск осложнений беременности и родов, младенческой заболеваемости и смертности, недоношенности, нарушений нервно-психического и физического развития детей. Именно питание матери является наиболее значимым внешним фактором, обеспечивающим формирование органов и жизненно важных функций у плода. Особое внимание уделяется изучению взаимосвязей между внутриутробным обеспечением плода микронутриентами и интеллектуальным, физическим развитием младенца в дальнейшем [11].

Известно, что для беременных потребность в микронутриентах на 25% выше, чем для небеременных женщин того же возраста. Однако исследования лаборатории обмена витаминов и минеральных веществ РНЦ питания показали, что дефицит микронутриентов имеют от 50 до 70% беременных женщин. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100%, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94%, полигиповитаминозы имеют место у 70–80% обследованных [12–16].

Для того чтобы конкретизировать многообразную физиологическую роль микронутриентов как важнейшую составляющую различных ферментных систем и катализаторов обменных процессов, нами суммированы литературные данные, отражающие значимость отдельных витаминов и их функциональные взаимосвязи, а также необходимость гармоничного сбалансированного подхода к их дозированию.

Витамины группы В получили свое собирательное название потому, что в природных продуктах всегда присутствуют вместе. Совместно витамины группы В выполняют жизненно важные функции, оказывая влияние на деятельность нервной и сердечно-сосудистой системы; на функции кишечника и состояние кожи; на психоэмоциональную сферу, помогая справляться со стрессом, депрессией, повышенными эмоциональными нагрузками; на иммунную систему, увеличивая сопротивляемость организма различным заболеваниям; на энергетический обмен и работу мышц. В организме функции каждого витамина группы В строго дифференцированы, иными словами, каждый витамин решает свою задачу.

Витамин В1 (тиамин) в форме изофермента входит в состав важнейших ферментов углеводного и энергетического обмена, обеспечивающих организм энергией и пластическими соединениями, принимает участие в метаболизме аминокислот. Его иногда называют «витамином бодрости духа», поскольку именно он позитивно влияет на нервную систему и работу головного мозга. При участии витамина В1 вырабатывается нейромедиатор – ацетилхолин, влияющий на нервно-психическую сферу, на тонус миокарда и гладкой мускулатуры. Более того, В1 способствует передаче генетической информации в процессе деления клеток [17].

Витамин В2 (рибофлавин) в форме коферментов участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению восприимчивости цвета зрительным анализатором, в том числе адаптации к темноте. Известен как «антисеборейный витамин». Недостаточное потребление витамина В2 сопровождается нарушением состояния кожных покровов, слизистых оболочек, нарушением светового и сумеречного зрения. Как и В1, рибофлавин позитивно влияет на функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой системы. Витамин необходим для процесса усвоения железа и синтеза гемоглобина.

Витамин В6 (пиридоксин) участвует в метаболизме аминокислот, липидов и нуклеиновых кислот; способствует формированию полноценного эритропоэза, адекватного иммунного ответа. Пиридоксин регулирует процессы торможения и возбуждения в ЦНС. В6 поддерживает нормальный уровень гомоцистеина в крови, ибо повышение последнего приводит к цитотоксическому эффекту и клеточному апоптозу, негативному влиянию на сосудистые стенки, что создает условия для привлечения в места повреждения эндотелия «вредного» холестерина (ЛПНП, ЛПОНП) и солей кальция [18, 19]. Внешняя красота (здоровые волосы, крепкие ногти и эластичная кожа) – это тоже эффекты витамина В6.

Ниацин (витамин В3) в качестве кофермента участвует в реакциях энергетического обмена, конечным субстратом которого является АТФ. При участии ниацина осуществляется более 50 ферментативных реакций, ответственных за усвоение питательных веществ (жиров, углеводов, белков), синтез гормонов (инсулина, кортизона, эстрогенов и андрогенов), холестерина и углеводный обмен. Считается самым устойчивым витамином из всей группы В, поскольку выдерживает нагревание, воздействие воздуха, ультрафиолетовые лучи, длительное высушивание.

Витамин В5 (пантотеновая кислота). В переводе с греческого языка «пантотенон» означает «повсеместный». Основная функция витамина В5 – участие в клеточном процессе образования энергии. Витамин запускает процесс липолиза с высвобождением из липоцитов жира. Процесс сгорания жира преобразуется в дополнительную энергию, необходимую организму при повышенной умственной и физической нагрузках. Пантотеновая кислота поддерживает функцию гормонов коры надпочечников, которые отвечают за способность организма мобилизоваться и пережить стресс, а также подавить воспалительные аутоиммунные процессы. Пантотеновая кислота стимулирует деятельность ЦНС, снижая выраженность нетяжелой депрессии и когнитивных расстройств, таких как рассеянность, забывчивость, низкая умственная работоспособность. Уплотняя мембраны клеток, витамин повышает барьерную функцию кожи, стимулирует регенерацию эпидермиса и слизистых оболочек, способствует быстрому заживлению ран.

Биотин (витамин В7) как кофермент является одним из важнейших биологически активных веществ, определяющих метаболизм углеводов, аминокислот, синтез жирных кислот. Витамин участвует в процессах регуляции уровня глюкозы в крови, транспорте углекислого газа. Основные жизненно важные функции кожи – влажность, внешний вид кожных покровов и ее придатков, состояние слизистых зависят от содержания биотина в организме.

Витамин В9 (фолиевая кислота) в организме восстанавливается до своих активных производных – фолатов, принимающих непосредственное участие в нормальном быстром росте и дифференцировке клеток, особенно клеток крови (мегалобластов, нормобластов) и желудочно-кишечного тракта. Этот витамин хорошо знаком женщинам, планирующим беременность и готовившихся стать мамами. Именно фолиевая кислота необходима для предотвращения развития анемии у беременных и пороков развития плода, в т. ч. дефектов нервной трубки (ДНТ). Дефицит фолиевой кислоты особенно опасен в первом триместре беременности, ибо формирование нервной трубки начинается с первых дней зачатия и заканчивается к 28-му дню беременности. В этот период женщина может не знать о своей беременности, поэтому нутритивную поддержку витамином рекомендуется начинать за 2–3 месяца до планированного зачатия и продолжать на протяжении всей беременности.

Фолаты нужны для метилирования ДНК, т. е. для поддержки генома, что особенно важно для роста, формиро-

вания спинного, головного мозга, скелета плода [3]. Фолаты необходимы для обезвреживания гомоцистеина – цитотоксичной аминокислоты, образующейся в ходе обменных процессов. В настоящее время известно, что многие патологические эффекты дефицита фолатов связаны с повышением уровня гомоцистеина в плазме. Отмечено, что у женщин с дефицитом фолатов и гипергомоцистеинемией чаще отмечается рождение детей не только со *spina bifida*, но и с синдромом Дауна. Более того, фолиевый дефицит потенцирует формирование ВПС, дефекты крупных магистральных сосудов, гипотрофию плода, хромосомные aberrации, выкидыши [20–22].

Витамин В12 (цианокобаламин) необходим для процесса кроветворения, образования нуклеиновых кислот, усвоения аминокислот, биосинтеза миелиновой оболочки нервных волокон. Витамин снижает уровень холестерина в крови. Если роль дефицита фолатов в развитии ДНТ известна уже более 40 лет, то роль витаминов В12 и В6 была установлена сравнительно недавно. Стало известно, что витамин В12 действует как фактор трансформации гомоцистеина в жизненно необходимую аминокислоту – метионин, а витамин В6 – в преобразование гомоцистеина в цистеин. Следовательно, дефицит витаминов В6 и В12 может стать причиной гипергомоцистеинемии даже при нормальной концентрации фолатов в крови. Этот феномен известен как «ловушка фолатов» [18].

Отмечено, что гипергомоцистеинемия, обусловленная комплексным дефицитом фолатов, В12 и В6, – мощный фактор риска развития не только ДНТ, но и таких осложнений беременности, как венозные и артериальные тромбозы, гестозы, фетоплацентарная недостаточность, ранние и поздние выкидыши [18].

В настоящее время витамины группы В расцениваются как «функционально связанные витамины». Иными словами, в организме невозможно нивелировать нарушения, обусловленные дефицитом одного витамина, если имеется недостаток другого витамина этой группы. Например, невозможно ликвидировать дефицит витамина В6 при наличии недостаточности витамина В2. Кроме того, отмечено, что витамины группы В взаимно усиливают действие друг друга, например влияние на кроветворение фолиевой кислоты и В12. Совместное применение фолиевой кислоты и витаминов В6 и В12 наиболее отчетливо блокирует вышеуказанное цитотоксическое действие гомоцистеина. Комплекс витаминов группы В приводит к эффектам, которых нельзя добиться при использовании каждого из витаминов, примененных в отдельности.

Таким образом, осветив значимость каждого из представителей этой группы, отметив наличие функциональных связей между витаминами группы В, можно сделать вывод: витамины группы В – обязательная и важная составляющая ежедневного пищевого рациона. Однако результаты исследований показали, что выявленная недостаточность витаминов группы В была наибольшей по сравнению с другими водорастворимыми витаминами и составляла у школьников 60–80%: в Москве – примерно у 60% обследованных детей, в Екатеринбурге – у 68,6–76,5%, у беременных женщин – 20–100% [23].

Водорастворимый витамин С (аскорбиновая кислота) – хорошо известный, популярный витамин, даже школьники знают о его пользе для организма. Дотацию витамина проще всего получать из продуктов питания. Для этого следует придерживаться определенного рациона питания. Поступая в организм при употреблении овощей, фруктов, ягод, не создавая депо, витамин расходуется, удовлетворяя потребности организма, а его избытки выводятся с мочой.

Функции витамина С в организме многогранны: это естественный антиоксидант; катализатор окислительно-восстановительных реакций; один из факторов, регулирующих углеводный обмен и метаболизм холестерина; стимулятор синтеза гормонов, в т. ч. образования активных форм витамина D. Витамин нормализует проницаемость сосудистых стенок при повышенной кровоточивости; участвует в процессе регенерации тканей, синтезе коллагена, формировании минеральной плотности костной ткани и зубной эмали; усвоении железа.

Общепринятым считается положение о том, что витамин С повышает сопротивляемость к респираторным инфекциям. Доказано, что при дефиците витамина С снижается продукция интерферона, отмечаются отчетливые нарушения в клеточном звене иммунитета, замедляется скорость синтеза антител. Однако состояние иммунной системы зависит не только от соблюдения нормы физиологической потребности в витамине С, но и от достаточного содержания в организме других витаминов, влияющих на функциональное состояние иммунной системы, прежде всего, А, Е, D, B6, B9 [5, 8, 24]. Только совокупность витаминов С, А, Е, D, B6, B9, их обеспеченность и совместное влияние на иммунокомпетентные клетки могут сформировать адекватный иммунный ответ. Следовательно, дефицит даже одного из указанных витаминов способен нарушить иммунный статус. Именно поэтому при профилактике респираторных заболеваний изолированное назначение витамина С расценивается как нерациональное.

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам. Каротиноиды – это группа природных органических пигментов, представляющих собой изомеры каротина, из которых под действием фермента каротиноксидазы в печени и слизистой кишечника образуется витамин А.

Витамин А – это типичный анаболик. Особенно активен его анаболический эффект реализуется по отношению к плоду. Ретинол участвует в формировании скелета плода, обновлении эпителия кожи и слизистых оболочек, плод хорошо набирает вес, а у беременной женщины все репарационные процессы хорошо сбалансированы [25]. Активные метаболиты витамина регулируют сложные взаимодействия генов, принимающих участие в процессах роста и дифференцировки клеток. Наиболее известен витамин А как незаменимый микронутриент для поддержания зрительной функции. Дефицит витамина А ведет к нарушению цветового и высокочувствительного черного зрения в сумерках, способствует увлажнению глаза, предотвращая его от травматизации. Помимо зрения, витамин важен для здоровья кожных покровов, полноценного развития костной ткани и роста детей.

Витамин А часто называют антиинфекционным, ибо он участвует в делении и пролиферации эпителиальных клеток кожи, слизистых дыхательных, мочевыводящих путей, тем самым обеспечивая их барьерные функции. В последние годы стало известно, что ретинол принимает участие в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, активирует цитотоксические функции Т-лимфоцитов и макрофагов, от которых зависит, прежде всего, противовирусная защита. Т-клеточная активность особенно необходима при персистирующих герпетических инфекциях, поскольку благодаря цитолизу инфицированных клеток облегчается «доступ» антител к вирусным частицам, что способствует переходу инфекционного процесса в латентную фазу [26].

Для нормального функционирования киллерного звена Т-лимфоцитов, продукции интерлейкинов и интерферонов требуется физиологическая доза ретинола, тогда как для иммунокоррекции необходимы дозы в 1,5 раза выше, при этом продолжительность курса лечения должна составлять не более 3–4 недель [5].

Витамин D – уникальный жирорастворимый витамин, способный поступать в организм не только алиментарным путем, но и синтезироваться в коже под действием ультрафиолетовых лучей. В организме витамин D превращается в свою активную гормональную форму – 1,25-дигидрооксихолекальциферол – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Точка зрения о том, что основная роль витамина заключается в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза и профилактике рахита давно устарела. Рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ имеются во многих тканях и органах. В последние десятилетия раскрываются сотни генов, экспрессия которых регулируется витамином D, что оказывает влияние на факторы роста, воспаления, липидный обмен, инсулинорезистентность, на иммунную и репродуктивную системы [27]. С позиций доказательной медицины дефицит витамина ассоциирован с низким когнитивным потенциалом, с патологией сердечно-сосудистой системы, ЦНС, с нарушением иммунного статуса, липидного обмена, инсулярного аппарата и онкологическими заболеваниями [10]. Стало известно, что витамины D и А регулируют синтез желчных кислот, тем самым влияя на всасывание всех жирорастворимых витаминов [28]. Основные источники витаминов в продуктах питания приведены в *таблице 1*.

В настоящее время убедительно доказано негативное влияние дефицита микроэлементов на структурно-функциональное состояние различных органов и систем, на заболеваемость, линейный рост, развитие различных навыков, психоэмоциональную сферу ребенка. Известно, что цинк является эссенциальным элементом для центральной нервной системы (ЦНС) как в период внутриутробного развития, так и в последующие годы жизни. Цинкзависимые ферменты участвуют в процессах репликации клеток, необходимых для роста мозга; белки – цинковые пальцы определяют структуру мозга и работу синапсов; цинкзависимые нейротрансмиттеры в гиппокампе необходимы для функции памяти [29]. Кроме того, цинк участвует во всех видах обмена, в функционировании генетического аппарата, кодируя факторы транс-

● **Таблица 1.** Основные источники водо- и жирорастворимых витаминов в продуктах питания

● **Table 1.** Main sources of water- and fat-soluble vitamins in food

Витамин	Пищевой источник
Витамин В1	Мясо, печень, орехи, семена, крупы, бобовые, злаки, отруби, в меньшем количестве – в молоке, кисломолочных продуктах, яйце
Витамин В2	Продукты животного (яйцо, мясо, рыба, сыр, молоко) и растительного происхождения (томаты, капуста, листовая зелень, гречневая и овсяная крупы)
Витамин В3 (ниацин)	Яйцо, рыба, мясо, печень. Растительные продукты: капуста, сладкий перец, зеленый горошек, петрушка, грибы, бобовые, гречневая крупа
Витамин В5 (пантенол)	Содержится практически во всех продуктах
Витамин В6	Мясо, рыба, птица, хлеб и крупы, бобовые, зелень, орехи (особенно грецкие и фундук)
Витамин В7 (биотин)	Говяжья печень, морская рыба, молоко, яйцо (желток), яблоки, апельсины, бананы, петрушка, горох, нешлифованный рис. Синтезируется кишечной микрофлорой
Витамин В9 (фолиевая кислота)	Листовые овощи темно-зеленого цвета (шпинат, брокколи, сельдерей), морковь, свекла, авокадо, мясо, печень, яйцо, сыр
Витамин В12	Продукты животного происхождения: мясо птицы, субпродукты (печень, сердце), морепродукты, морская рыба, яйцо
Витамин А (ретинол)	Продукты животного происхождения: печень, яйцо, рыбий жир, молочные продукты; каротиноиды – в оранжевых и желто-красных овощах и фруктах
Витамин D	Рыбий жир, жирные сорта рыбы, желток яйца
Витамин К	Шпинат, кабачки, зеленый чай, печень, свинина

крипции в 900 генах [30]. Селен в организме – это иммуномодулятор и важнейший компонент системы антиоксидантной защиты, один из регуляторов действия тиреоидных гормонов. Йод принимает непосредственное участие в синтезе гормонов щитовидной железы и является их составной частью. Наиболее опасен дефицит йода во внутриутробном периоде, при этом резко возрастает риск выкидышей, СЗВУР и пороков развития плода, а после рождения ребенок может иметь морфофункциональную незрелость при доношенной беременности, пролонгированную гипербилирубинемия, задержку физического развития и умственную отсталость [31, 32].

Микронутритивный дефицит нередко остается нераспознанным в течение длительного времени, так как его клинические проявления неспецифичны. Аналогичные симптомы могут наблюдаться при различных заболеваниях, поэтому только после их исключения имеющуюся симптоматику следует рассматривать с позиции микронутритивного дефицита. Отдельные клинические проявления дефицита микронутриентов приведены в *таблице 2*.

Из данных, приведенных в *таблице 2*, следует, что недостаточное обеспечение различными витаминами и МЭ клинически может проявляться одним и тем же симптомом. Приведенные данные важны для практической работы, ибо позволяют врачу выбрать и рекомендовать наиболее эффективную композицию ВМК при конкретной симптоматике.

Известно, что не только при дефиците, но и при избытке отдельных микронутриентов физиолого-биохимические процессы в организме нарушаются. Особого внимания заслуживает длительный прием витаминов А, С, фолатов в дозах, превышающих нормы физиологической потребности.

Ранее в медицинском мире и среди населения считалось, что передозировка витамина С не опасна, ибо вита-

● **Таблица 2.** Отдельные неспецифические клинические проявления недостаточности микронутриентов [5]

● **Table 2.** Selected nonspecific clinical manifestations of micronutrient deficiency [5]

Симптомы	Недостаточность витамина	Недостаточность Макро- и МЭ
Бледность кожи и слизистых оболочек	С, В12, РР, ФК, биотин, А	Fe, Zn
Сухость кожи	С, В6, биотин, А	Fe, Si
Себорейное шелушение	В2, В6, биотин, А	Zn, Mn
Кожные высыпания (угри, фурункулы)	В6, РР, А	Fe
Склонность к геморрагиям	С, Е, К	Cu
Сухость, тусклость, выпадение, сечение волос	В6, биотин, А	Fe, Zn, Mn, Si
Конъюнктивит	В2, В6, А	-
Светобоязнь, нарушение сумеречного зрения	А, В2	-
Хейлит	В2, В6, РР	Zn
Ангулярный стоматит	В2, В6	Fe
Глоссит, гипертрофия сосочков языка	В2, В6, В12, РР, биотин, ФК	-
«Географический» язык	В2, В6, РР, биотин	-
Диспептические расстройства	В12, РР, ФК, А	Mg, Fe, Zn, Mn, Co
Снижение аппетита	А, В1, В2, В6, В12, биотин	Mn
Парестезии	В1, В12	Ca, Mg, K, I
Периферические полиневриты	В1, В6	Co, Mo
Частые рекуррентные заболевания	С, А, D	Fe, Zn, I
Повышенная утомляемость, снижение умственной работоспособности	С, В1, В2, В12, А, Е	Fe, Mg, K, I, Si
Раздражительность, тревожность, возбудимость	С, В1, В6, В12, РР, биотин	Ca, Fe, Mg, I, Cr, Mo, Si
Бессонница	В6, РР	-
Судороги икроножных мышц	В6	Ca, Mg

мин безвреден для человека. Взрослые и дети относились к аскорбиновой кислоте небрежно, принимали ее бесконтрольно, самостоятельно регулируя норму потребления. Нередко дети ели желтые драже, таблетки глюкозы с аскорбиновой кислотой как конфеты. Исследования последних десятилетий показали, что систематическое превышение суточной потребности в витамине приводит к негативным последствиям. Стало известно, что клиническими проявлениями передозировки витамина являются тошнота, головокружение, бессонница, частая рвота, спастические боли в животе, диарея, изжога, высыпания на коже. Следует отметить, что далеко не всегда указанную симптоматику можно связать с повышенным содержанием витамина С в организме.

Последствиями систематического приема мегадоз аскорбиновой кислоты (7,5 мг/кг) могут быть разрушение витамина В12 и развитие анемии, а также неврологических расстройств; лейкопения; аллергические реакции; гиперкоагуляция и тромбоз сосудов; гиперацидность и, как следствие, – гастрит и язвенная болезнь; нарушение синтеза инсулина и сахарный диабет; ускоренная кристаллурия и формирование дисметаболической нефропатии, интерстициального нефрита, МКБ.

При беременности избытки витамина С оказывают тератогенное воздействие на плод.

При полноценном питании пищевая передозировка витамином А маловероятна, ибо витамин обладает невысокой биодоступностью. Результаты исследований показали, что в транспорте и метаболизме витамина и его изоформ принимают участие десятки строго специфических белков, а также микронутриенты, такие как цинк, железо, витамины Е, В9. При дефиците даже одного из них биодоступность витамина резко снижается [33, 34].

Однако знание физиологических доз суточного потребления витамина А очень важно, ибо превышение дозы в 3 раза и более приводит к гипervитаминозу. Это наблюдается при назначении препаратов ретинола и различных ретиноидов для лечения офтальмологических и дерматологических заболеваний, а также при приеме ВМК без учета возрастных дозировок. Гипervитаминоз может развиваться при приеме рыбьего жира в повышенных дозах, при вкусовом пристрастии и злоупотреблении печенью трески, куриным печеночным паштетом.

При передозировке витамина А в крови появляется свободный ретинол, в норме присутствующий только в составе транспортного белка. Свободный ретинол гепатотоксичен, при этом, прежде всего, страдает белкосинтетическая функция печени, что выражается снижением синтеза альбуминов, белков свертывающей системы крови, транспортных белков самого ретинола. Свободный ретинол нарушает обмен кальция с развитием гиперкальциемии и формированием гиперостозов, сопровождающихся сильным болевым синдромом. Наблюдается желтушность кожных покровов, десквамация эпидермиса, глубокие трещины губ, алопеция. Циркулирующий свободный ретинол повышает внутричерепное давление. Дефицит белков свертывания крови вызывает спонтанные геморагии. При беременности повышенные дозы витамина А индуцируют

тератогенез плода. Свободный ретинол выводится из организма крайне медленно, поэтому указанная симптоматика может сохраняться в течение месяцев и даже 1–2 лет [33].

Необоснованное назначение повышенных доз фолиевой кислоты женщинам в период прекоцепции и во время беременности с целью профилактики пороков развития плода (более 400 мкг/сут.; при высоком риске ДНТ – более 1000 мкг/сут) создает реальную угрозу агрессивного развития онкологических заболеваний. Как указывалось выше, фолаты способствуют росту и делению клеток, а при избытке фолиевой кислоты процесс пролиферации принимает неуправляемый характер. Передозировка фолиевой кислоты может стать «пусковым крючком» в развитии рака молочной железы, репродуктивных органов и кишечника [35]. Кроме того, следует учитывать взаимосвязь В12 и фолиевой кислоты. Длительный прием повышенных доз фолиевой кислоты способствует снижению уровня В12 [18]. В связи с этим у пациентов с пернициозной анемией фолиевая кислота должна назначаться с осторожностью и в минимальной дозе (не более 100 мкг/сут) [36]. Опасаться передозировки витаминов группы В не следует, так как их избытки легко выводятся с мочой.

На сегодняшний день существует широкая распространенность недостаточной обеспеченности витамином D среди различных возрастных групп, что практически полностью исключает возможность развития гипervитаминоза при приеме в физиологических рекомендуемых дозах.

Для детей первых месяцев жизни грудное молоко – это безопасный способ, позволяющий обеспечить физиологические потребности грудных детей в микронутриентах (табл. 3). По мнению большинства исследователей,

● **Таблица 3.** Содержание витаминов в женском молоке на разных стадиях лактации [40] (в 1 децилитре)

● **Table 3.** Vitamin content in female milk at different stages of lactation [40] (in 1 deciliter)

Витамины	Молозиво	Переходное молоко	Зрелое молоко
А, мкг	151,0	88,0	75,0
В1, мкг	1,9	5,9	14,0
В2, мкг	30,0	37,0	40,0
В3 (ниацин) мкг	75,0	175,0	160,0
В6, мкг	-	-	12,0–15,0
В5 (пантенол) мкг	183,0	288,0	246,0
В7 (биотин), мкг	0,06	0,35	0,6
Фолаты, мкг	0,05	0,02	0,14
В12, мкг	0,05	0,04	0,1
С, мг	5,9	7,1	5,0
Д, мкг	-	-	0,04
Е, мг	1,5	0,9	0,25
К, мкг	-	-	1,5

потребности в витаминах у здоровых грудных детей соответствуют количеству витаминов, которое ребенок потребляет ежедневно с молоком матери [37–39].

Из данных, приведенных в *таблице 3*, следует, что микронутритивный состав грудного молока изменяется в процессе лактации, особенно в течение первых дней и первых месяцев грудного вскармливания. Это позволяет адекватно обеспечивать потребности ребенка в микронутриентах и создавать оптимальные условия для его адаптации и гармоничного развития.

При смешанном или искусственном вскармливании используются адаптированные молочные смеси, максимально приближенные по составу к женскому молоку. Все смеси включают необходимое количество микронутриентов. Поскольку усвояемость витаминов из смесей немного ниже, чем из грудного молока, их уровень в смесях выше на 15–20% по сравнению с грудным молоком. Современные адаптированные смеси практически полностью удовлетворяют физиологические потребности ребенка в минералах и витаминах, за исключением витамина D. Препараты витаминов у здоровых доношенных детей первого года жизни, как правило, не применяются, кроме витамина D.

С 4–6-месячного возраста на обеспеченность ребенка витаминами оказывает существенное влияние введение прикорма. Своевременное применение продуктов прикорма промышленного производства, обогащенных водо- и жирорастворимыми витаминами и микроэлементами, позволяет на первом году жизни обеспечить возрастающие потребности ребенка в микронутриентах (за исключением витамина D). Блюда, приготавливаемые в домашних условиях, гарантированного набора витаминов и МЭ не имеют.

Процесс лактации – это физиологический процесс, но предъявляющий повышенные требования к качеству пищевого рациона и характеру витаминно-минеральной обеспеченности женщины. Лактирующие женщины, получающие недостаточное несбалансированное питание и дополнительно не принимающие микронутриенты в составе ВМК, не могут обеспечить ребенка необходимым количеством биологически активных веществ. При этом содержание витаминов в молоке покрывает потребность ребенка в витаминах не более чем наполовину, следствием чего является развитие алиментарно-зависимых

состояний, таких как белково-энергетическая недостаточность, анемия, различные клинические проявления гиповитаминозов.

Более того, установлено, что развитие и состояние здоровья детей находятся в тесной взаимосвязи с содержанием МЭ в грудном молоке. Снижение уровня селена в молоке ассоциировано с отставанием в физическом, психомоторном и эмоциональном развитии, формированием низкого мышечного тонуса у ребенка. При низком уровне в молоке меди дети чаще имеют дисгармоничное физическое развитие, выраженные клинические проявления перинатального поражения ЦНС, пирамидной недостаточности. Отмечена связь между дефицитом меди в молоке и развитием у ребенка упорного энтероколита. Доказано, что вероятность формирования дефицита йода у младенцев повышается в 5 раз при низком его содержании в молоке. На первом году жизни для таких детей характерно отставание в нервно-психическом и речевом развитии, позднее прорезывание зубов, острые респираторные инфекции до 3–4 раз в первые 6 месяцев жизни [41–44].

В настоящее время не вызывает сомнения, что для поддержания оптимального микронутритивного статуса женщинам в периоде прекоцепции, во время беременности и лактации, а также детям младшего и школьного возраста показано применение ВМК, причем дозы входящих в их состав микронутриентов должны быть адекватными, а не избыточными. Прием микронутриентов в виде комплексов физиологически оправдан, так как в организме существует межфункциональное взаимодействие между ними, а также значим тот факт, что ВМК и витамины из продуктов питания проявляют свою активность по принципу «все вместе».

При назначении ВМК практическому врачу следует, прежде всего, обратить внимание не на популярность наименования комплекса, а на его композиционный состав, дозы отдельных микронутриентов, исходя из физиологических норм потребления и существующих нормативов их содержания в составе комплекса. Норма физиологических потребностей в микронутриентах и часто встречающаяся в литературе «рекомендуемая норма потребления» – это идентичные понятия, отражающие величину суточного потребления микронутриента, необходимого для удовлетворения физиологических потребностей организма (*табл. 4*).

● **Таблица 4.** Норма физиологических потребностей в отдельных витаминах для детей и подростков в РФ [5]

● **Table 4.** Normal physiological needs for selected vitamins for children and adolescents in Russia [5]

Витамины	0–3 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	От 1 до 2 лет	от 2 до 3 лет	от 3 до 7 лет	от 7 до 11 лет	от 11 до 14 лет	от 14 до 18 лет
С, мг	30	35	40	45	45	50	60	60–70	70–90
Фолаты, мкг	50		60	100		200		300	400
А, мкг	400			450		500	700	800–1000	
Д, мкг	10,0*								

* 10 мкг витамина D = 400 МЕ. В связи с низкой обеспеченностью доза холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D пересмотрена [10]. Профилактическая доза составляет для детей 1–6 мес. – 1000 МЕ/сут; от 6 до 12 мес. – 1000 МЕ/сут; от 1 года до 3 лет – 1500 МЕ/сут; от 3 – до 18 лет – 1000 МЕ/сут. Для детей первого года указанная доза не требует пересчета в зависимости от характера вскармливания (искусственное, смешанное).

В соответствии с действующей законодательной базой в РФ (ТР ТС: 021/2011), суточная доза витаминов и минеральных веществ в ВМК для детей в возрасте от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50%-ной суточной физиологической потребности в витамине и минерале. Для детей старше 3 лет – не превышать 100% от суточной физиологической потребности для витаминов А, Д и МЭ (селен, цинк, йод, медь, железо) и 200% – для водорастворимых витаминов.

К сожалению, в аптечной сети встречаются ВМК весьма несбалансированные по дозам, при этом содержание одних витаминов может превышать указанные выше нормативы, а других – не достигать даже 15%.

Например: Доза витамина С в ВМК для детей 1–3 лет – 90 мг. Рекомендуемая норма потребления витамина С – 45 мг; законодательно допустимая доза для витамина в ВМК не более 50% от нормы, т. е. доза витамина С в ВМК может быть не более 22,5 мг.

Вывод: Доза витамина С в ВМК превышена в 4 раза.

Другая ситуация: доза витамина С в ВМК для детей 1–3 лет – 10 мг. Норма потребления – 45 мг. Допустимая доза витамина С в ВМК – 22,5 мг.

Вывод: доза витамина С в ВМК не превышена, однако если в пищевом рационе нет овощей и фруктов, доза витамина недостаточна для того, чтобы ребенок получил необходимую дотацию витамина С для профилактики дефицита.

Нередко от родителей, да и от медицинских работников можно слышать, что витамины, которые продаются в аптеках, не приносят пользы, потому что они синтетические и в организме не усваиваются, к тому же от них развивается аллергия. Это неправильная точка зрения. Результаты исследований последнего десятилетия с высокой достоверностью показали, что синтетические витамины идентичны природным по структуре, биологической активности и интенсивности абсорбции в кишечнике [45–47]. Сами витамины – это очень мелкие небелковые структуры, которые не могут вызвать аллергические и псевдоаллергические реакции в организме. Аллергию провоцируют вспомогательные вкусоароматические вещества, которые используются при производстве витаминов и ВМК. Ребенку с предрасположенностью к аллергии при реакции на комплекс следует сменить производителя ВМК.

Иногда можно услышать: «Зачем моему ребенку нужен ВМК, когда летом он получил полный запас витаминов за счет овощей и фруктов?». Действительно, в конце лета наблюдается улучшение обеспеченности витамином С, каротиноидами, жирорастворимыми витаминами А, Е (за счет заправки салатов сметаной, растительными маслами) [48]. Однако недостаточная обеспеченность другими микронутриентами сохраняется, и это в первую очередь касается витаминов группы В, Д и МЭ [9].

Для нормализации витаминного статуса и поддержки его на оптимальном уровне разработан алгоритм применения ВМК, который включает 2 этапа:

1. Вывод обеспеченности организма на оптимальный уровень путем краткосрочного приема микронутриентов (курс 3–4 недели) в повышенных дозах (вплоть до 100–200% от нормы потребления).

2. Последующий переход на длительный, практически постоянный прием профилактических доз для поддержания адекватной обеспеченности (30–50% от нормы потребления) [45].

Сбалансированными и полноценными по составу являются комплексы Мульти-табс, содержащие поливитамины, МЭ и кальций (Мульти-табс® Перинатал); поливитамины (Мульти-табс® Бэби); поливитамины и МЭ (Мульти-табс® Малыш).

Мульти-табс® Перинатал содержит необходимый набор витаминов, МЭ и кальция для женщин, планирующих беременность, беременных и лактирующих в дозах, соответствующих рекомендуемым нормам потребления. Проведенные многочисленные клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности комплекса для коррекции и профилактики микронутритивного дефицита у женщин в период прекоцепции. Применение комплекса во время беременности и лактации позволяет проводить дотацию эссенциальными микронутриентами не только у матери, но и у ребенка, т. е. комплекс выполняет свои функции в паре «мать и дитя» [16].

В клинических исследованиях показано, что витаминно-минеральная дотация Мульти-табс® Перинатал в 9 раз снижала риск развития йодного дефицита и в 7 раз – риск развития дискоординации родовой деятельности и преждевременных родов, гестационного пиелонефрита, СЗВУР и анемии [49]. Проведение витаминно-минеральной дотации позитивно влияло на лактацию и состав грудного молока. На фоне коррекции молоко характеризовалось нормальными и достоверно более высокими значениями селена, цинка, йода, витаминов А, Е и С в течение всего периода лактации по сравнению с молоком женщин, не получавших витаминно-минеральные комплексы [43, 44].

Мульти-табс® Бэби – витаминный комплекс эссенциальных витаминов (А, С, D) может назначаться детям первого года жизни. Здоровым доношенным грудным детям дотация витаминами не требуется. Детям, имеющим перинатальные факторы риска; находящихся на грудном вскармливании, но с ограничениями в пищевом рационе матери; на искусственном вскармливании неадаптированными смесями; при нарушении всасывания в кишечнике и патологии печени; при наличии клинических признаков гиповитаминоза и других отклонениях в состоянии здоровья необходим витаминный комплекс [50]. Назначение эссенциальной триады витаминов А, С, D в составе комплекса Мульти-табс® Бэби, отвечающего физиологической норме потребления, – это поддержка организма грудного ребенка при становлении его иммунной системы и гармоничного развития [51].

Мульти-табс® Малыш – жевательные таблетки, предназначены для детей в возрасте от 1 года до 4 лет. В составе комплекса содержатся водо- и жирорастворимые витамины и МЭ. Следует подчеркнуть, что таблетки не содержат сахара, красителей и консервантов. Исследования показали, что у детей старше года профилактика дефицита микронутриентов должна проводиться с помощью полноценного сбалансированного питания и назначения ВМК, в т. ч. Мульти-табс® Малыш [31]. Известно, что

дети старше года с аллергическими заболеваниями имеют более низкую обеспеченность микронутриентами, чем здоровые сверстники, поэтому им необходимо назначение ВМК. Рекомендуются персонализированный подбор комплекса [52]. Высока вероятность того, что Мульти-табс® Малыш может оказаться эффективным комплексом при коррекции полигиповитаминоза и дисэлементоза при аллергических заболеваниях у отдельных детей в возрасте 1–4 лет. В настоящее время получены позитивные результаты применения Мульти-табс® Малыш в комплексе реабилитационных мероприятий у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, при коррекции когнитивной дисфункции и синдроме гиперактивности, а также при дисгармоничном физическом развитии [31, 50]. Следует полагать, результаты исследований Мульти-табс Перинатал, Бэби и Малыш, показавшие эффективность их применения, позволят врачу, назначая ВМК, рекомендовать линейку Мульти-табс.

Вывод

Таким образом, знания физиологической роли микронутриентов и их многообразных взаимосвязей в организме, а также негативных последствий недостаточного обеспечения и передозировки дают возможность лечащему врачу грамотно профилактировать либо корригировать микронутритивный дефицит. Применение ВМК в соответствующих возрастных дозах является эффективным способом дотации микронутриентов. Необходимо помнить о том, что для российской популяции характерен не сезонный, а круглогодичный дефицит потребления витаминов, минералов и МЭ, и не нужно забывать о том, что витамины и МЭ – это самые главные рычаги, которые управляют здоровьем матери, плода и ребенка.



Поступила / Received 14.10.2019
Отрецензирована / Review 28.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(5):31–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18761733>.
2. Березина Д.Н., Шабалин А.А. Обеспеченность рациона питания витамином С детей дошкольного возраста. *Вятский медицинский вестник*. 2009;(1):94. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obespechennosty-ratsiona-pitaniya-vitaminom-s-detey-doshkolnogo-vozrasta>.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Высокие дозы фолиевой кислоты. В кн. *Витамины и минералы*; 2013:44–78.
4. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):528–531. doi: 10.15690/pf.v12i5.1453.
5. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). *Союз педиатров России*. Москва: ПедиатрЪ; 2017. 152 с.
6. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н., Сафронова А.И., Ладоло О.Б., Гмошинская М.В. Витаминный статус детей дошкольного возраста. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;(01):43–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379791>.
7. Скурихина И.М., Волгарева М.Н. (ред.). *Химический состав пищевых продуктов*. Москва: Агропромиздат; 1987. 224 с.
8. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2009;78(1):4–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12972230>.
9. Коденцова В.М. *Витамины*. Москва: МИА; 2015. 408 с.
10. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к терапии» Москва. 2017.
11. Живоглазова Л.Н. Течение беременности у женщин и состояние новорожденных в зависимости от обеспеченности микронутриентами. Автореферат канд. дис. Волгоград, 2010. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/techenie-beremennosti-u-zhenshchin-i-sostoyanie-novorozhdennykh-v-zavisimosti-ot-obespechennosti>.
12. Драгун И.Е., Михайлова О.И. Обоснование применения витаминно-минеральных комплексов у беременных. *ПМЖ*. 2008;16(19):1262–1264. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Obosnovanie_primeneniya_vitaminno-mineralnykh_kompleksov_u_beremennykh/.
13. Луценко Н.Н. Поливитамин и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности. *ПМЖ*. 2006;12(13):815–818. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Polivitaminnyy_i_mineralny_kak_neotemlemaya_chast_v_ratsionalnom_pitanii_zhenshchiny_do_vo_vremya_i_posle_beremennosti/.
14. Allen L.H. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1206S–1212S. doi: 10.1093/ajcn/81.5.1206.
15. Ших Е.В., Ильенко Л.И. *Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов при беременности*. Москва: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова. 2007.
16. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Питание во время беременности. *ПМЖ*. 2017; 15:1–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Pitanie_vo_vremya_beremennosti/.
17. Литвицкий П.Ф. Нарушение обмена витаминов. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(4):40–47. doi: 10.15690/vsp.v13i4.1083.
18. Шалджян А.Л., Вартанян Г.С., Саарян А.В., Агаджанов М.И. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(3):9–14. doi: 10.14341/omet201639-14.
19. Бисадзе В.О., Баймурадова С.М., Талалаева И.Н. Фолатдефицитные состояния и уродства плода. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. 2008;(2):42–48. Режим доступа: <http://www.ag-info.ru/files/jroag/2008-2/jroag-08-02-05.pdf>.
20. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers-Theunissen R.P., Steegers E.A. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr*. 2009;(30):1–9. doi: 10.1017/S0007114509288994.
21. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*. 2008;12(2):93–97. doi: 10.3104/updates.2051.
22. Bailey L.B., Berry Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, multipl births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1213S–1217S. doi: 10.1093/ajcn/81.5.1213.
23. Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., Кошелева О.Б., Переверзева О.Г., Ларионова З.Г., Леоненко С.Н., Гмошинская М.В. Обеспеченность витаминами группы В детей дошкольного возраста (г. Екатеринбург). *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(4):17–22. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-nutrition/2016/volume-14-issue-4/28916>.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины поют хором. О взаимодействии витаминов и микроэлементов. *Витамины и минералы*. Москва; 2016:308–313.
25. Mark M., Ghyssels N.B., Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal*. 2009;(7):2–15. doi: 10.1621/nrs.07002.
26. Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Применение витаминно-минерального комплекса с разной курсовой длительностью у часто болеющих детей в условиях дневного стационара. *Педиатрия*. 2012;91(6):122–128. Режим доступа: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/326/2012_6_3564.pdf.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – не только для костей. *Витамины и минералы*. Москва; 2016:572–580.
28. Schmidt D.R., Holmstrom S.R., Fon Tacer K. Bookout A.L., Kliever S.A., Mangelsdorf D.J. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *J Biol Chem*. 2010;285(19):14486–94. doi: 10.1074/jbc.M110.116004.
29. Ших Е.В., Махова А.А., Гребенщикова Л.Ю. Профилактика недостатка цинка у беременных женщин. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):32–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24292581>.

30. Shen J., Chen Y., Wang Z., Zhou A., He M., Mao L., Zou H., Peng Q., Xue B., Wang L., Zhang X., Wu S., Lv Y. Coated zinc oxide improves intestinal immunity function and regulates microbiota composition in weaned piglets. *Br J Nutr.* 2014;111(12):2123–34. doi: 10.1017/S0007114514000300.
31. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. *Витамины и минеральные вещества в практике педиатра.* Москва; 2016. 299 с.
32. Намазова Л.С., Широкова И.В. Профилактика иоддефицитных заболеваний. *Педиатрическая фармакология.* 2008;2(5):109–114. Режим доступа: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/889>.
33. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины, макро- и микроэлементы.* Москва: ГЭОТАР-Мед; 2008. 957 с. Режим доступа: <http://www.geotar.ru/lots/Q0008383.html>.
34. Северин Е.С., Шатнюк Л.Н., Поздняковский В.М. *Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами.* Новосибирск: Сибирское медицинское издательство; 2004.
35. Suitor C.W., Bailey L.B. Dietary folate equivalents: interpretation and application. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(1):88–94. doi: 10.1016/S0002-8223(00)00027-4.
36. McEvoy G.K. (ed). *American Hospital Formulary Service-Drug Information 2005.* Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005, p. 3521.
37. Subcommittee on Nutrition during Lactation: Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences: Nutrition during Lactation. Washington, DC. 1991, National Academy Press. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25144080>.
38. CSPA guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655–663. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.4.21.
39. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, 2009. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):255–9. doi: 10.1177/0148607109333115.
40. Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances. 1989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25144070>.
41. Курмачева Н.А. Профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни (медико-социальный аспект). Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Москва, 2003. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/profilaktika-yodnogo-defitsita-u-detey-pervogo-goda-zhizni-mediko-sotsialnye-aspekty>.
42. Mezosi E., Molnar I., Jakab A., Balogh E., Karanyi Z., Pakozdy Z., Nagy P., Gyory F., Szabo J., Bajnok L., Leovey A., Kakuk G., Nagy E.V. Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endocrinol.* 2000;4(143):479–83. doi: 10.1530/eje.0.1430479.
43. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А. Грудное вскармливание: обеспеченность и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку. *Вопросы практической педиатрии.* 2007;2(6):20–27. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2007/tom-2-nomer-6/11420>.
44. van Ewijk R.J., Painter R.C., Roseboom T.J. Associations of prenatal exposure to Ramadan with small stature and thinness in adulthood: results from a large Indonesian population-based study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(8):729–736. doi: 10.1093/aje/kwt023.
45. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. *Традиционная медицина.* 2011;5(5):351–357.
46. Carr A.C., Vissers M.C.M. Synthetic or Food-Derived Vitamin C – Are They Equally Bioavailable? *Nutrients.* 2013;5(11):4284–4304. doi: 10.3390/nu5114284.
47. Shibata K., Hirose J., Fukuwatari T. Relationship Between Urinary Concentrations of Nine Water-soluble Vitamins and their Vitamin Intakes in Japanese Adult Males. *Nutr Metab Insights.* 2014;7(1):61–75. doi: 10.4137/NMI.S17245.
48. Clemente H.A., Ramalho H.M., Lima M.S., Grilo E.C., Dimenstein R. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(4):533–537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000635.
49. Тотоchia Н.Э., Бекетова Н.А., Коновалова Л.С., Переверзева О.Г., Мурашко А.В., Конь Л.Я. Влияние витаминной обеспеченности на течение беременности. *Вопросы детской диетологии.* 2011;9(3):2–5. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-diетologii/2011/tom-9-nomer-3/9508>.
50. Захарова И.Н., Гасилина Е.С., Тютюник Л.П. Обеспеченность детей витаминами и микроэлементами в осенне-зимний период. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.).* 2015;3(5):5–7. Режим доступа: <https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2015/>.
51. Захарова И.Н., Айсанова М.Р. Недостаточность эссенциальных витаминов у детей первого года жизни. *Медицинский совет.* 2019;11(1):180–188. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-180-187.
52. Meyer R., De Koker C., Dziubak R., Skrapac A.-K., Godwin H., Reeve K., Chebar-Lozinsky A., Shah N. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clinical and Translational Allergy.* 2005;5(1):1–15. doi: 10.1186/s13601-015-0054-y.

References

1. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-enriched food products in nutrition of children: background, problems and prospects. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition.* 2012;10(5):31–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18761733>.
2. Berezina D.N., Shabalin A.A. Vitamin C supplementation for preschool children. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka.* 2009;1(1):94. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obespechennostyuratsiona-pitaniya-vitaminom-s-detey-doshkolnogo-vozrasta>.
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu. High doses of folic acid. In the book *Vitamins and minerals*; 2013:44–78. (In Russ.)
4. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseyeva E.A., Lazareva S.I., Maykova I.D., Sugyan N.G. Vitamin D Insufficiency in Adolescents: Results of Year-Round Screening in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2015;12(5):528–531. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v12i5.1453.
5. National program on optimization of vitamin and mineral supply to children of Russia (and use of vitamin and vitamin-mineral complexes and enriched products in paediatric practice). *Union of Pediatricians of Russia.* Moscow: Paediatrician; 2017. 152 p.
6. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Leonenko S.N., Safronova A.I., Ladodo O.B., Gmoshinskaya M.V. Vitamin status of preschool children. *Pediatrics – suppl. Consilium Medicum.* 2016;01(1):43–45 (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379791>.
7. Skurikhina I.M., Volgareva M.N. (ed.). *Chemical composition of food products.* Moscow: Agropromizdat; 1987. 224 p.
8. Tutelyan V.A. Norms of physiological requirements in energy and nutrients in various groups of population in Russian Federation. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2009;78(1):4–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12972230>.
9. Kodentsova V.M. *Vitamins.* Moscow: MIA; 2015. 408 c. (In Russ.)
10. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to therapy» Moscow. 2017. (In Russ.)
11. Zhivoglavova L.N. The course of pregnancy in women and the condition of newborns depending on micronutrient availability Abstract of the Cand. of Sci. Diss. Volgograd, 2010. (In Russ.) Available at: <https://www.disscat.com/content/techenie-beremennosti-u-zhenshchin-i-sostoyanie-novorozhdennykh-v-zavisimosti-ot-obespechenn>.
12. Dragun I.E., Mikhaylova O.I. Justification for the use of vitamin-mineral complexes in pregnant women. *RMZH = RMI.* 2008;16(19):1262–1264. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Obosnovanie-primeneniya_vitaminomineralnykh_kompleksov_u_beremennyh/
13. Lutsenko N.N. Polyvitamins and minerals as an essential part of a woman's diet before, during and after pregnancy. *RMZH = RMI.* 2006;12(13):815–818. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/>
- Polivitaminy_i_mineraly_kak_neotyemlemaya_chasty_v_ratsionalnom_pitanii_ghenschiny_do_vo_vremya_i_posle_beremennosti/
14. Allen L.H. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1206S–1212S. doi: 10.1093/ajcn/81.5.1206.
15. Shikh E.V., Il'enko L.I. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin-mineral supplements in pregnancy. Moscow: I. M. Sechenov MMA Publishing House. 2007. (In Russ.)
16. Dobrokhotova Yu.Eh., Borovkova E.I. Nutrition during pregnancy. *RMZH = RMI.* 2017;15(1):1–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Pitanie_vo_vremya_beremennosti/
17. Litvitskii P.F. Vitamin metabolism disorders. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(4):40–47. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i4.1083.
18. Shalijan A., Vardanyan G., Saharyan A., Aghajanyan M. Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism.* 2016;13(3):9–14. (In Russ.) doi: 10.14341/omet201639-14.
19. Bisadze V.O., Baymuradova S.M., Talalaeva I.N. *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov = 2008;2(2):42–48.* (In Russ.) Available at: <http://www.ag-info.ru/files/jroag/2008-2/jroag-08-02-05.pdf>.
20. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers-Theunissen R.P., Steegers E.A., Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J*

- Nutr. 2009;(30):1-9. doi: 10.1017/S0007114509288994.
21. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2008;12(2):93-97. doi: 10.3104/updates.2051.
 22. Bailey L.B., Berry. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1213S-1217S. doi: 10.1093/ajcn/81.5.1213.
 23. Vrzhesinskaya O.A., Levchuk L.V., Kodentsova V.M., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Larionova Z.G., Leonenko S.N., Gromshinskaya M.V. Provision of a group B of preschool children with vitamins (Ekaterinburg). *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition.* 2016;14(4):17-22. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-nutrition/2016/volume-14-issue-4/28916>.
 24. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamins sing in the chorus. About the interaction of vitamins and micronutrients. *Vitamins and minerals.* Moscow; 2016:308-313. (In Russ.)
 25. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal.* 2009;(7):2-15. doi: 10.1621/nrs.07002.
 26. Kovrigina E.S., Pankov D.D., Klyuchnikova I.V. The use of vitamin-mineral complex with different course duration in sickly children in the day hospital. *Pediatrriya = Pediatrics.* 2012;91(6):122-128. (In Russ.) Available at: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/326/2012_6_3564.pdf.
 27. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D - not just for bones. *Vitamins and minerals.* Moscow; 2016:572-580. (In Russ.)
 28. Schmidt D.R., Holmstrom S.R., Fon Tacer K., Bookout A.L., Klierer S.A., Mangelsdorf D.J. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *J Biol Chem.* 2010;285(19):14486-94. doi: 10.1074/jbc.M110.116004.
 29. Shikh E.V., Makhova A.A., Grebenshchikova L.Yu. Preventing zinc deficiency in pregnant women. *Consilium Medicum.* 2015;17(6):32-36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24292581>.
 30. Shen J., Chen Y., Wang Z., Zhou A., He M., Mao L., Zou H., Peng Q., Xue B., Wang L., Zhang X., Wu S., Lv Y. Coated zinc oxide improves intestinal immunity function and regulates microbiota composition in weaned piglets. *Br J Nutr.* 2014;111(12):2123-34. doi: 10.1017/S0007114514000300.
 31. Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G., Studenikin V.M. Vitamins and minerals in pediatric practice. Moscow; 2016. 299 p. (In Russ.)
 32. Namazova L., Shirokova I. Prophylactics of iodine deficiency diseases. *Pediatricheskā farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2008;5(2):108-111. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/889>.
 33. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and microelements. Moscow: GEOTAR-Med; 2008. 957 p. (In Russ.) Available at: <http://www.geotaru.ru/lots/Q0008383.html>.
 34. Severin E.S., Shatnyuk L.N., Pozdnyakovskiy V.M. Enrichment of food products with vitamins and minerals. Novosibirsk: Siberian Medical Publishing House; 2004. (In Russ.)
 35. Suitor C.W., Bailey L.B. Dietary folate equivalents: interpretation and application. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(1):88-94. doi: 10.1016/S0002-8223(00)00027-4.
 36. McEvoy G.K. (ed). *American Hospital Formulary Service-Drug Information 2005.* Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005, p. 3521.
 37. Subcommittee on Nutrition during Lactation: Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences: Nutrition during Lactation. Washington, DC. 1991, National Academy Press. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144080>.
 38. CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655-663. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.4.21.
 39. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, 2009. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;(33):255-9. doi: 10.1177/0148607109333115.
 40. Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances. 1989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144070>.
 41. Kurmacheva N.A. Prevention of iodine deficiency in children of the first year of life (medical and social aspect). Abstract of the Dr. of Sci. (Med) dissertation. Moscow, 2003. (In Russ.) Available at: <http://medical-diss.com/medicina/profilaktika-yodnogo-defitsita-u-detey-pervogo-goda-zhizni-mediko-sotsialnye-aspekty>.
 42. Mezosi E., Molnar I., Jakab A., Balogh E., Karanyi Z., Pakozdy Z., Nagy P., Gyory F., Szabo J., Bajnok L., Leovey A., Kakuk G., Nagy E.V. Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(4):79-83. doi: 10.1530/eje.0.1430479.
 43. Vakhlova I.V., Shcheplyagina L.A. Breastfeeding: provision with micronutrients and ways to optimize it for mother and child. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2007;2(6):20-27. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/clinical-practice-in-pediatrics/2007/volume-2-number-6/21134>.
 44. van Ewijk R.J., Painter R.C., Roseboom T.J. Associations of prenatal exposure to Ramadan with small stature and thinness in adulthood: results from a large Indonesian population-based study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(8):729-736. doi: 10.1093/aje/kwt023.
 45. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Scientifically justified approaches to the selection and dosing of vitamin-mineral complexes. *Traditsionnaya meditsina = Traditional medicine.* 2011;(5):351-357. (In Russ.)
 46. Carr A.C., Vissers M.C.M. Synthetic or Food-Derived Vitamin C - Are They Equally Bioavailable? *Nutrients.* 2013;5(11):4284-4304. doi: 10.3390/nu5114284.
 47. Shibata K., Hirose J., Fukuwatari T. Relationship Between Urinary Concentrations of Nine Water-soluble Vitamins and their Vitamin Intakes in Japanese Adult Males. *Nutr Metab Insights.* 2014;(7):61-75. doi: 10.4137/NMI.S17245.
 48. Clemente H.A., Ramalho H.M., Lima M.S., Grilo E.C., Dimenstein R. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(4):533-537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000635.
 49. Totochia N.Eh., Bekeeto N.A., Konovalova L.S., Pereverzeva O.G., Murashko A.V., Kon' L.Ya. Influence of vitamins status on the course of pregnancy. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition.* 2011;9(3):2-5. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-nutrition/20112611/volume-9-number-3-2623/22838>.
 50. Zakharova I.N., Gasilina E.S., Tyutyunik L.P. Vitamins and micronutrients supply for children in autumn-winter period. *Pediatrics - suppl. Consilium Medicum.* 2015;(3):5-7. (In Russ.) Available at: <https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2015/>.
 51. Zakharova I.N., Aisanova M.P. Essential vitamins deficiency in children under one year. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(11):180-187. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-180-187.
 52. Meyer R., De Koker C., Dziubak R., Skrapac A.-K., Godwin H., Reeve K., Chebar-Lozinsky A., Shah N. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clinical and Translational Allergy.* 2005;(5):11-15. doi: 10.1186/s13601-015-0054-y.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tvort@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Tat'yana M. Tvorogova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет

О.Н. Комарова✉, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

А.И. Хавкин, ORCID: 0000-0001-7308-7280, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

С целью предупреждения развития хронических заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых, избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета, онкологической и аллергической патологии, необходимо придерживаться сбалансированного рациона питания с раннего возраста, с включением функциональных ингредиентов, среди которых пищевые волокна, витамины и витаминоподобные соединения, минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики и пробиотики. Сочетанное обогащение молочных продуктов пребиотиками и пробиотиками способствует суммированию их положительных эффективных влияний. Отмечено улучшение выживаемости пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Было показано, что дополнение рациона питания пребиотиками и пробиотиками способствует изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры, благодаря чему достигается повышение барьерной функции кишечника и формирование оптимальных иммунных взаимодействий. Общие эффекты пребиотиков и пробиотиков включают поддержание гомеостаза и целостности слизистой оболочки кишечника, обеспечение колонизационного потенциала в отношении патогенов, продукцию короткоцепочечных жирных кислот и витаминов, метаболизм желчных кислот, регулирование транзита по ЖКТ, увеличение регенерации энтероцитов. Наиболее часто используется в питании человека комбинация бифидобактерий или лактобактерий с фруктоолигосахаридами в синбиотических продуктах. В проведенном нами исследовании пациентам в возрасте от 8 до 18 мес., реконвалесцентам острого респираторного заболевания, по поводу которого назначалась антибактериальная терапия, в течение 3 мес. включали в питание питьевые йогурты, обогащенные *Bifidobacterium Lactis BB12* и инулином. Включение йогуртов в рацион питания детей способствовало нормализации состава кишечной микробиоты после антибактериальной терапии, а также укреплению иммунитета за счет стимуляции синтеза защитных факторов – секреторного иммуноглобулина А и лизоцима.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, синбиотики, инулин, микробиота, функциональные пищевые продукты, иммунная система, антибиотики

Для цитирования: Комарова О.Н., Хавкин А.И. Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет. *Медицинский совет.* 2019;(17):37-44. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of functional ingredients of baby food on immunity

Oksana N. Komarova✉, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Anatoliy I. Khavkin, ORCID: 0000-0001-7308-7280, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia

Abstract

In order to prevent the development of chronic diseases, including cardiovascular diseases, overweight and obesity, diabetes mellitus, cancer and allergic pathology, it is necessary to adhere to a balanced diet from an early age, with the inclusion of functional ingredients, including dietary fiber, vitamins and vitamin-like compounds, minerals, polyunsaturated fatty acids, prebiotics and probiotics. Combined enrichment of dairy products with prebiotics and probiotics helps to combine their positive and effective impacts. There has been an improvement in the survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract (GIT). It has been shown that the addition of prebiotics and probiotics to the diet helps to change the composition of the intestinal microbiota towards a more balanced structure, thereby increasing the barrier function of the intestine and the formation of optimal immune interactions. The general effects of prebiotics and probiotics include maintaining homeostasis and integrity of the intestinal mucosa, providing colonization potential for pathogens, production of short-chain fatty acids and vitamins, metabolism of bile acids, regulation of transit through the gastrointestinal tract, and increased regeneration of enterocytes. The combination of bifidobacteria or lactobacteria with fructo-oligosaccharides in symbiotic products is most commonly used in human nutrition. In our study, patients aged 8 to 18 months, reconvalescents of acute respiratory disease for which antibacterial therapy was prescribed, included in their diet for 3 months drinking yoghurts enriched with *Bifidobacterium Lactis BB12* and inulin. Inclusion of yoghurt in the diet of children contributed to the

normalization of intestinal microbiota composition after antibacterial therapy, as well as strengthening immunity by stimulating the synthesis of protective factors - secretory immunoglobulin A and lysozyme.

Keywords: probiotics, prebiotics, synbiotics, inulin, microbiota, functional food products, immune system, antibiotics

For citation: Komarova O.N., Khavkin A.I. Influence of functional ingredients of baby food on immunity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):37-44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе отмечается неуклонное прогрессирование хронических заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых, избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета, онкологической и аллергической патологии. К формированию заболеваний предрасполагает, с одной стороны, повышенное потребление энергии и рафинированных пищевых продуктов с последующим снижением на этом фоне в рационе питания эссенциальных макро- и микронутриентов, витаминов. С другой стороны, в условиях загрязнения окружающей среды возможно употребление со свежими продуктами токсинов, патогенов, а также пищевых добавок. С целью предупреждения развития хронических заболеваний необходимо придерживаться сбалансированного рациона питания с раннего возраста. Детям, по аналогии со взрослыми, следует ограничивать в диете сахар, соль, жир и, напротив, обогащать рацион питания сложными углеводами, фруктами, овощами, включать функциональные пищевые продукты (ФПП). ФПП предназначены для употребления в составе обычного рациона, но в отличие от продуктов массового использования содержат функциональные ингредиенты, оказывающие положительное физиологическое воздействие на организм. Важно отметить, что ФПП не относятся к категории лекарственных препаратов и лечебной пищи, хотя и используются для улучшения функционирования систем организма и укрепления здоровья человека [1]. Они занимают промежуточное место между обычными продуктами, изготовленными по традиционной технологии, и продуктами лечебного питания.

С точки зрения здорового питания к ФПП относятся натуральные пищевые продукты, содержащие в своем составе большое количество природных функциональных ингредиентов [1]: например, рыбий жир, который является источником полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), или корень цикория – природный источник инулина и т. д.

Группа продуктов, из которых извлекаются вредные компоненты, например, сахароза, натрий, холестерин, также относится к функциональным.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения считают, что с целью сохранения здоровья в будущем показано исключительно грудное вскармливание до 6 мес. и далее до 2 лет или дольше в сочетании с введением сбалансированного прикорма ребенку. В детском питании особенно актуальны пищевые продукты, допол-

нительно обогащенные безопасными, научно обоснованными функциональными ингредиентами в дозах, близких к оптимальным, физиологическим, которые способствуют улучшению здоровья ребенка. Такими функциональными ингредиентами являются пищевые волокна, витамины, в т. ч. витамины и витаминоподобные соединения, обладающие свойствами антиоксидантов (β -каротин, токоферолы, дигидрохверцетин и др.), минеральные вещества (например, кальций, железо, йод), ПНЖК, пребиотики и пробиотики.

Как правило, функциональными ингредиентами обогащаются соки и напитки, продукты на зерновой и жировой основе, а также молоко и молочные продукты. Молочные продукты являются источником кальция, их функциональные свойства можно повысить за счет добавления в них жирорастворимых витаминов А, D, Е, минеральных веществ, пребиотиков и пробиотиков. Среди молочных продуктов особое внимание уделяется пробиотическим.

Пробиотические продукты могут содержать один или несколько штаммов микроорганизмов, чаще всего лакто- и бифидобактерии, стрептококки, энтерококки.

На роль пробиотиков-кандидатов отбираются штаммы, признанные безопасными, имеющие статус GRAS (Generally Regarded As Safe, применяется в США) и/или QPS (Qualified Presumption of Safety). Концепция QPS принята в Европе и включает дополнительные критерии оценки безопасности бактериальных добавок, в т. ч. историю безопасного применения и отсутствие риска приобретенной резистентности к антибиотикам [2, 3].

В ФПП используются пробиотики, имеющие многочисленные полезные функции в организме человека. Их главным преимуществом является воздействие на кишечную микробиоту хозяина таким образом, чтобы обеспечить правильный баланс между патогенами и бактериями, которые необходимы для нормального функционирования организма [4, 5].

АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ

Важной функцией пробиотиков является противодействие активности патогенной кишечной микробиоты, поступающей из загрязненных пищевых продуктов и окружающей среды. Как известно, многие вирусные, бактериальные или протозойные патогены колонизируются на поверхности слизистой оболочки кишечника, прежде чем проникнуть во внутреннюю среду организма и

вызвать заболевание. В свою очередь, пробиотические бактерии способны «прилипнуть» к эпителиальным клеткам, блокируя патогенные микроорганизмы. Этот механизм – адгезия оказывает важное влияние на состояние здоровья человека. Кроме подавления патогенов адгезия пробиотических микроорганизмов способствует повышению барьерной функции кишечника и формированию иммунных взаимодействий. Адгезия может вызвать сигнальный каскад, приводящий к иммунологической модуляции, способствуя прямой или косвенной (через эпителиальные клетки) активации иммунологических клеток. Этот эффект играет важную роль в профилактике и лечении инфекционных заболеваний, а также при хроническом воспалении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. Таким образом, адгезия является важным механизмом в создании колонизационного потенциала в ЖКТ. В исследованиях *in vitro* показана способность некоторых пробиотических штаммов к адгезии, а также к подавлению выделенных потенциальных патогенов в иммобилизованной кишечной слизи. Например, пробиотический штамм *Bifidobacterium Lactis BB12* (BB12®) показал высокую способность к адгезии и подавлению широкого спектра бактериальных патогенов, таких как *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *C. difficile*, *E. coli* K2, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Candida albicans*, *L. monocytogenes*, *S. enterica* serovar *Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *E. aerogenes*. При этом BB-12® демонстрировал незначительное подавление *C. histolyticum*, *S. enterica* и *S. aureus*. Возможно, высокая антагонистическая активность BB-12® обусловлена продукцией ацетата и лактата, поскольку молочная кислота снижает pH в кишке и предотвращает пролиферацию патогенных бактерий [6, 7]. Кроме того, пробиотические бактерии, как лакто-, так и бифидобактерии, участвуют в деконъюгации желчных кислот. Деконъюгированные желчные кислоты проявляют более сильный антибактериальный эффект, чем соли желчи, продуцируемые в организме [5, 8].

В исследовании *in vitro* определялись адгезивные свойства пяти пробиотиков и их сочетаний в кишечной слизи младенцев во время и после ротавирусной диареи, а также у здоровых детей. Среди изучаемых штаммов BB-12® продемонстрировал превосходные адгезивные свойства у 31% здоровых детей и у 26,1% младенцев после инфицирования. Таким образом, не было отмечено существенного влияния ротавирусной диареи на адгезивную способность штамма, что показывает целесообразность и необходимость его применения при данной инфекции [9].

ПРОБИОТИКИ И АНТИБИОТИКИ

Положительный эффект пробиотиков отмечен в восстановлении естественной микробиоты после антибактериальной терапии. Как известно, после проведения антибиотикотерапии снижается экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLRs) в макрофагах, что приводит к нарушению иммунного ответа на полисахариды стенок кишечных бактерий. Таким образом, при антибиотикотерапии,

с одной стороны, снижается антимикробная активность, с другой стороны – активность иммунокомпетентных клеток [10, 11].

К сожалению, помимо обоснованного применения антибактериальной терапии по причине болезни человек постоянно подвергается субтерапевтическому действию антибиотиков, применяемых в сельском хозяйстве, при употреблении традиционных продуктов питания. Такое воздействие способствует неблагоприятным сдвигам в составе кишечной микробиоты и приводит к нарушению ряда защитных факторов.

Употребление пробиотического продукта может предупредить и уменьшить степень выраженности побочных эффектов при лечении антибиотиками, а также способствовать восстановлению кишечной микробиоты. Так, в исследовании B.S. Sheu et al. 23 160 пациентов, инфицированных *H. pylori*, были рандомизированы на 2 группы: получающие и не получающие на фоне антихеликобактерной терапии ферментированное молоко, содержащее BB-12® и *Lactobacillus acidophilus*-5®. В результате показано уменьшение числа общих побочных эффектов (рвота, запор, диарея, металлический вкус во рту) в группе, получавшей пробиотический продукт. В этой группе была значительно выше и частота эрадикации *H. pylori*, отмечено восстановление микробиоты кишечника (по уровню бифидобактерий в кале) за 4 нед., в отличие от контрольной группы [12].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКОВ С КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Пробиотики участвуют в местных и системных иммунных реакциях, оказывая влияние на эпителиальные, дендритные клетки, Т-клетки, в т. ч. регуляторные Т- (T-reg) клетки, моноциты/макрофаги, иммуноглобулины А (IgA), продуцируемые В-клетками, естественные клетки-киллеры. Таким образом, пробиотики могут изменить мукозальный иммунитет [13].

Пробиотические бактерии влияют на клетки кишечного эпителия через TLRs – TLR2 и TLR4. В результате такого взаимодействия происходит стимуляция продукции различных цитокинов, например, IL-10 и трансформирующего фактора роста β, которые подавляют апоптоз эпителиальных клеток и усиливают их регенерацию [14].

Известно, что контакты здоровой кишечной микробиоты с дендритными клетками предотвращают избыточную активацию ядерного фактора (Nf-κβ) и снижают продукцию провоспалительных цитокинов.

Пробиотические бактерии также оказывают влияние на дендритные клетки, которые являются антиген-презентирующими. Дендритные клетки способны распознавать различные бактерии и реагировать на них, связывая врожденную иммунную систему с адаптивным иммунным ответом и развивая Т- и В-клеточные ответы [15–17]. Кроме того, некоторыми пробиотиками индуцируются Тreg-клетки, которые оказывают противовоспалительное действие [18].

В нескольких исследованиях был продемонстрирован иммуномодулирующий эффект 12 штаммов *Bifidobacterium*. Влияние на процесс созревания дендритных клеток, полученных из человеческих моноцитов, изучалось *in vitro*. Кроме того, оценивали пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови и экспрессию цитокинов. Выявлено, что штамм BB-12® способен индуцировать созревание дендритных клеток. Экспрессия цитокинов в значительной степени варьировалась в зависимости от штамма, однако BB-12® продемонстрировал индукцию IL-12 и TNF-α в высокой степени и IL-10 в низкой степени. В мононуклеарах BB-12® индуцировал высокие уровни IL-10, IFN-γ и TNF-α [19].

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования T. Taipale et al. у 109 детей в возрасте от 2 до 8 мес., получавших BB-12®, наблюдалось уменьшение частоты (на 31%) и длительности респираторных инфекций [20]. Другое клиническое исследование также показало уменьшение частоты острых инфекций в младенчестве. В этом исследовании младенцы до 2 мес. были рандомизированы на 2 группы – получающие смеси с пробиотиками (BB-12® и LGG®) и плацебо. Продолжительность наблюдения составила 12 мес. Заболеваемость инфекциями и применение антибиотиков в возрасте 7 мес. были ниже в группе, получающей пробиотики, по сравнению с группой плацебо. В течение первого года жизни у младенцев, получавших пробиотики, также было меньше рецидивирующих респираторных инфекций [21]. Очевидно, добавление BB-12® повышает сопротивляемость организма обычным инфекциям путем усиления специфического иммунного ответа.

Отмечена также способность пробиотиков увеличивать количество антител к IgA, что приводит к купированию вирусной инфекции. В работе S. Parvez et al. была подтверждена эффективность пробиотических штаммов в терапии нозокомиальных, не нозокомиальных и вирусных диарей [22].

В предотвращении микробной транслокации через эпителиальный барьер принимает непосредственное участие секреторный IgA (sIgA), который связывается с бактериями, находящимися в просвете кишечника [23]; sIgA также влияет на баланс иммунных и метаболических путей в кишечном эпителии через микробиотозависимый механизм [24]. В отсутствие IgA возникает сдвиг в сторону экспрессии генов, участвующих в защите организма-хозяина, отвечающих за чрезмерную продукцию анти-микробных белков и формирование провоспалительных реакций с целью компенсации дефицита компартментализации микробов через sIgA. В отличие от этого, когда присутствует IgA, кишечная микробиота изменяет экспрессию генов, участвующих в метаболизме и хранении липидов; в результате происходит сдвиг в сторону микробиото-иммунно-метаболического ответа, который является основополагающим для гомеостаза [24].

Таким образом, доказано, что здоровая микробиота способствует продукции sIgA, повышает целостность кишечного барьера за счет экспрессии генов, ответ-

ственных за продукцию белков плотных сочленений, и увеличивает пролиферацию клеток кишечного эпителия.

В исследовании на крысах был обнаружен повышенный уровень кишечного IgA после введения в рацион синбиотического препарата, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium Lactis*, а также инулин и олигофруктозу в качестве пребиотиков [25].

В исследовании, проведенном А.И. Хавкиным и соавт. в 2018 г., пациенты в возрасте от 8 до 18 мес. находились на стационарном лечении с диагнозом «острая респираторная инфекция» и получали курс антибактериальной терапии [26]. После выписки из стационара основной группе пациентов (30 человек) было рекомендовано употребление йогурта питьевого «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, по 200 мл 1 р/сут в течение 90 ± 1 день (3 мес.). Пребиотический компонент йогурта представлен инулином, пробиотический – BB-12®. Контрольная группа включала 30 пациентов, которые не получали данный продукт после выписки. Анализ полученных данных показал, что у всех детей увеличилась концентрация sIgA в слюне, причем в основной группе на фоне диетотерапии с использованием йогурта она достигла средних или высоких значений. Средний показатель sIgA в группе сравнения был достоверно ниже, чем у детей, получавших йогурт ($p < 0,05$). У детей, получавших диетотерапию с включением в рацион йогурта, в 6 раз увеличилась концентрация лизоцима, в то время как в группе сравнения этот показатель практически не изменялся. Рост уровня лизоцима можно объяснить усилением синтеза эндогенного лизоцима клетками слизистой кишечника под воздействием пробиотического штамма бактерий, содержащегося в кисломолочном продукте ($p < 0,05$). Таким образом, анализ полученных данных показал, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов – йогуртов питьевого «ФрутоНяня», обогащенных пребиотиками и пробиотиками, способствует нормализации состава микрофлоры после антибактериальной терапии, а также укрепляет иммунитет, стимулируя синтез защитных факторов – sIgA и лизоцима.

По данным M. Olivares, применение диеты, обедненной ферментированными продуктами, вызывало значительное снижение содержания лактобактерий и короткоцепочечных жирных кислот в стуле. Кроме того, через 2 нед. диеты наблюдалось снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, что могло негативно сказаться на способности организма к защите от инфекций [27].

ПРЕБИОТИКИ И СИНБИОТИКИ

Сочетанное обогащение молочных продуктов такими функциональными ингредиентами, как пребиотики и пробиотики способствует суммированию их положительных эффективных влияний [1]. Пробиотик активен в тонкой и толстой кишке, а действие пребиотика наблюдается преимущественно в толстой кишке, поэтому сочетание этих двух факторов может иметь синергический эффект. Для описания комбинации синергически действующих

пробиотиков и пребиотиков используется термин «синбиотик» [28].

Одной из основных целей данного вида комбинирования является улучшение выживаемости пробиотических микроорганизмов в ЖКТ. В литературе есть указания на то, что благодаря использованию пребиотиков пробиотические микроорганизмы приобретают более высокую толерантность к условиям окружающей среды, в т. ч.: оксигенации, pH и температуре в кишечнике [29].

Влияние пребиотиков на ЖКТ является разнонаправленным. Основное свойство пребиотиков – способность изменять состав и активность кишечной микробиоты. Являясь неперевариваемыми компонентами пищи, при введении в ЖКТ они избирательно стимулируют рост и/или активируют метаболизм физиологической кишечной микробиоты, оказывая тем самым благоприятное воздействие на здоровье хозяина [30].

Существует несколько классов неперевариваемых олигосахаридов: состоящих из остатков фруктозы – фруктоолигосахариды (ФОС), в т. ч. инулин; из остатков глюкозы – глюкоолигосахариды; из остатков галактозы – галактоолигосахариды (ГОС); а также олигосахариды из растительных клеточных стенок, бобов сои, молочной сыворотки. ФОС (фруктаны) составляют самую разнообразную категорию пребиотиков. Эти соединения могут быть получены синтетическим путем, но встречаются и в растительных продуктах, включая корень цикория, артишок, пшеницу, лук, спаржу, агаву и банан [31].

Как известно, ферменты человека не способны переваривать большинство пребиотиков. Например, в пищеварительной системе человека отсутствует бета-гликозидаза – фермент, расщепляющий бета-гликозидные связи сложных сахаров и превращающий их в простые сахара, легко усваиваемые организмом. По данным B.L. Cantarel et al., было выявлено всего менее 20 гликозидаз в геноме человека [32]. Дegradaция пребиотиков происходит под воздействием гликозидаз, вырабатываемых сахаролитическими анаэробными микроорганизмами микрофлоры кишечника. Например, неперевариваемые олигосахариды помимо β-галактозидазы расщепляются α-фукозидазой, α-сиалидазой, лакто-N-биозидазой и β-N-ацетилгексозаминидазой [32]. Так, исследование E. Alvaro et al. наглядно демонстрирует повышение активности галактозидазы и популяции *Bifidobacterium* в пищеварительном тракте индивидуумов, употреблявших йогурт с закваской *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* в объеме 200 мл в день, по сравнению с теми, кто этот продукт не употреблял [33].

Таким образом, метаболизация диетических полисахаридов желудочно-кишечными бактериями является примером симбиотической связи между хозяином и микробиотой. Более того, эти отношения зависят от наличия субстрата (пребиотика), употребляемого хозяином, и его последующего метаболизма и, как следствие, микробного роста. Бактерии различаются по способности метаболизировать диетические полисахариды или олигосахариды. Некоторые бактерии содержат множество различных ферментов, которые позволяют им усваивать десятки

разных сложных углеводов, в то время как другие микробы способны использовать только один или несколько различных полисахаридов. Например, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *B. ovatus*, найденные в микробиоте человека, способны метаболизировать более десятка различных видов гликанов [34]. Чем более разнообразен рацион человека по содержанию в нем пребиотических компонентов (включающий различные виды и количества фруктов, овощей, цельных зерен, орехов и бобовых), а следовательно, и различных типов гликозидных связей [35], тем значительно меняется состав кишечной микробиоты, которая впоследствии влияет на метаболиты [36]. Диетическая модуляция кишечной микробиоты человека через потребление пребиотиков может привести к определенным метаболическим последствиям.

Основными конечными продуктами бактериальной ферментации сложных углеводов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): бутират (масляная кислота и ее соли), пропионат (пропионовая кислота), ацетат (уксусная кислота и ее соли) и молочная кислота. КЦЖК – важный показатель бактериальной ферментации в толстой кишке. Концентрация КЦЖК отличается в разных отделах толстой кишки: от наибольшей концентрации в проксимальных, где происходит их синтез, до наименьшей в дистальных отделах [37]. Среди КЦЖК бутират является ключевым источником энергии для колоноцитов и энтероцитов. Колоноциты преимущественно используют бутират как источник энергии в сравнении с глюкозой и глутамином. Бутират является основным защитным фактором при заболеваниях кишки и определяет метаболическую активность колоноцитов [38]. Противовоспалительные свойства бутирата реализуются путем подавления NF-κB. Кроме того, бутират увеличивает продукцию Treg-клеток. Бутират является ингибитором деацетилазы гистона и за счет увеличения ацетилирования гистона способен реактивировать эпигенетически «молчащие» гены [39]. Доказано его действие на экспрессию генов, связанных с контролем за клеточным циклом и апоптозом [40]. Таким образом, бутират является медиатором влияния нутриентов на эпигеном человека, т. е. обладает эпигенетическим действием.

Было показано, что диетическое потребление фруктанов, в частности инулина, приводит к увеличению концентрации КЦЖК – бутирата, даже если повышается количество бактерий, утилизирующих фруктаны, не продуцирующих бутират [41, 42]. *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, главные утилизаторы фруктанов, производят иные КЦЖК – лактат и ацетат, которые используются другими бактериями в качестве источника энергии, в т. ч. *Roseburia*, и *Faecalibacterium*, производящими бутират [43].

В то время как перекрестное кормление может быть полезным для некоторых бактерий, конкуренция за питательные вещества и изменения pH, которые происходят из-за продукции метаболита, могут препятствовать росту других микроорганизмов в сообществе. Бактериальная ферментация полисахаридов приводит к производству конечных продуктов ферментации, прежде всего кис-

лот – молочной кислоты и КЦЖК, которые снижают pH толстой кишки, что, в свою очередь, влияет на состав микробных сообществ, присутствующих в кишечнике. Нормальные значения pH кишки человека – между 5,5 и 7,5. В эксперименте с использованием человеческих фекальных образцов для моделирования толстой кишки показано, что снижение pH с 6,5 до 5,5 существенно изменяет бактериальное сообщество – более кислые значения pH поддерживают рост бутират-продуцирующих *Firmicutes*, таких как *Roseburia spp.* Эффект, оказываемый потреблением пребиотика, является индивидуальным и зависит от уникальности состава микробиоты, а также адекватной дозы. Например, употребление 2,5 г/сут короткоцепочечных ФОС или ГОС не вызывало роста бифидобактерий, а увеличение дозы до 10 г/сут оказалось достаточным, чтобы увеличить количество бифидобактерий в составе кишечной микробиоты [44].

Механизмы влияния пребиотиков на иммунитет до конца не понятны. Наиболее изучено влияние олигосахаридов грудного молока (ОГМ), пребиотический эффект которых ассоциируется с изменением продукции биомаркеров и активностью иммунной системы. В исследованиях показано, что ОГМ, так же как и пребиотики, обладают антиадгезивными и противомикробными свойствами [45]; влияют на созревание лимфоцитов и способствуют изменению Т-клеточного ответа в сторону более сбалансированной Th1/Th2 продукции цитокинов; снижают миграцию лейкоцитов [46], что может привести к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки и активации воспаления [47].

Общие эффекты пребиотиков и пробиотиков включают поддержание гомеостаза и целостности слизистой оболочки кишечника, обеспечение колонизационного потенциала в отношении патогенов, продукцию КЦЖК и витаминов, метаболизм желчных кислот, регулирование транзита по ЖКТ, увеличение регенерации энтероцитов [48]. Оптимальный баланс иммунитета достигается путем поддержания относительной численности бактерий среди бактероидов, фирмикутов, протеобактерий и актинобактерий и т. д. [49]. Было показано, что дополнение рациона питания пребиотиками и пробиотиками способствовало изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры [50].

Наиболее часто используется в питании человека комбинация бифидобактерий или лактобактерий с ФОС в синбиотических продуктах.

Показано положительное синергическое влияние *Bifidobacterium Lactis* и инулина на течение некротического энтероколита (НЭК) у детей с очень низкой массой тела при рождении в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном D. Dilli et al. в течение 8 нед. Уровень НЭК был ниже в группе детей, получавших пробиотики (2,0%) и синбиотики (4,0%), по сравнению с группами, получавшими только пребиотики (12,0%) и плацебо (18,0%) ($p < 0,001$) [51].

По результатам, полученным A. Islek et al., длительность инфекционной диареи была значительно снижена в группе, принимавшей синбиотики (*Bifidobacterium Lactis*

и инулин), в сравнении с группой, получавшей плацебо ($3,9 \pm 1,2$ дня против $5,2 \pm 1,3$ дня соответственно; $p < 0,001$). Этот эффект был наиболее выраженным в случаях ротавирусной диареи в группе, принимавшей синбиотики ($3,2 \pm 1,3$ дня против $5,2 \pm 1,3$ дня соответственно; $p = 0,001$) [52].

Основные механизмы действия пробиотиков и пребиотиков с точки зрения их влияния на иммунные функции различаются. Это различие хорошо показано на примере формирования иммунного ответа на вакцину против гриппа в исследовании W.T. Lei et al., в котором проводилось сравнение эффективности пребиотиков и пробиотиков [53]. Результаты показали, что добавление пробиотиков в диету способствовало большему изменению иммуногенности, чем добавление пребиотиков. Пробиотики индуцируют клеточный иммунитет в фагоцитах и NK-клетках и активируют секрецию IgA в слюну для усиления эффектов вакцины. Пребиотики способствуют развитию бифидофлоры в кишечнике и усиливают как продукцию интерферона γ , так и активность NK-клеток. Кроме того, интерферон γ продуцируется Th1-клетками и играет защитную роль в отношении гриппозной инфекции благодаря своим противовирусным эффектам.

Однако S. Nagafuchi et al. показали, что серопротекторный эффект сохраняется более длительный период времени у пациентов, вакцинированных H1N1 и получавших ферментированное молоко, содержащее пробиотик, а также бифидогенный стимулятор роста и ГОС [54]. Таким образом, одновременное дополнение рациона питания пребиотиком и пробиотиком может быть эффективным методом усиления иммунных реакций на вакцину против гриппа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что ФПП должны быть неотъемлемой составной частью рациона каждого современного человека независимо от возраста. Включение в рацион питания молочных продуктов, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, приводит к изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры, в т. ч., как показано в исследовании А.И. Хавкина с соавт., в острый период респираторного заболевания, на этапе реконвалесценции, а также на фоне проведения антибиотикотерапии [26]. Нормализация состава кишечной микробиоты ассоциируется с изменением продукции биомаркеров, способствует оптимальному балансу иммунитета. Благодаря проводимым исследованиям получены доказательства роли пробиотиков и пребиотиков в повышении сопротивляемости организма перед обычными инфекциями путем усиления специфического иммунного ответа, а также в снижении риска и тяжести течения инфекционных заболеваний кишечника, в т. ч. вирусных диарей.



Поступила / Received 05.09.2019
Отрецензирована / Review 15.09.2019
Принята в печать / Accepted 30.09.2019

Список литературы / References

- Cencic A., Chingwaru W. The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients*. 2010;2:611–625. doi: 10.3390/nu2060611.
- Anadón A., Martínez-Larrañaga M.R., Martínez M.A. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006;45:91–95. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.02.004.
- Gaggia F., Mattarelli P., Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *Int J Food Microbiol.* 2010;141:15–28. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2010.02.031.
- Schachtsiek M., Hammes W.P., Hertel C. Characterization of *Lactobacillus coryniformis* DSM 20001T surface protein CPF mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70:7078–7085. doi: 10.1128/AEM.70.12.7078-7085.2004.
- Oelschlaeger T.A. Mechanisms of probiotic actions – A review. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:57–62. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.005.
- Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol.* 2007;45:454–460. doi:10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x.
- Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol.* 2009;191:623–630. doi:10.1007/s00203-009-0491-x.
- Begley M., Hill C., Gahan C.G.M. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:1729–1738. doi: 10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006.
- Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(2):293–296. doi:10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001.
- Cremonini F., di Caro S., Nista E.C., Bartolozzi F., Capelli G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Meta-analysis: The effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1461–1467. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01318.
- Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006;175(4):377–383. doi: 10.1503/cmaj.051603.
- Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., Wu H.W., Chen J.H., Lin Y.S. et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1669–1675. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01335.x.
- Zhang Z., Hinrichs D.J., Lu H., Chen H., Zhong W., Kolls J.K. After interleukin-12p40, are interleukin-23 and interleukin-17 the next therapeutic targets for inflammatory bowel disease? *Int Immunopharmacol.* 2007;7(4):409–16. doi: 10.1016/j.intimp.2006.09.024.
- Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118:229–241. doi: 10.1016/j.cell.2004.07.002.
- Akbari O., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol.* 2001;2(8):725–731. DOI: 10.1038/90667.
- Iwasaki A., Kelsall B.L. Freshly isolated Peyer's patch, but not spleen, dendritic cells produce interleukin 10 and induce the differentiation of T helper type 2 cells. *J Exp Med.* 1999;190(2):229–240. doi: 10.1084/jem.190.2.229.
- Williamson E., Bilsborough J.M., Viney J.L. Regulation of mucosal dendritic cell function by receptor activator of NF- κ B (RANK)/RANK ligand interactions: impact on tolerance induction. *J Immunol.* 2002;169(7):3606–3612. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3606.
- Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., Schipper K., van Capel T.M., Zaai B.A., Yazdanbakhsh M., Wierenga E.A., van Kooyk Y., Kapsenberg M.L. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1260–1267. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
- Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses in vitro. *Int J Food Microbiol.* 2010;138:157–165. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2009.12.023.
- Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E., Larsen C., Brockmann E., Alanen P. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105:409–416. doi: 10.1017/S0007114510003685.
- Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101:1722–1726. doi: 10.1017/S0007114508116282.
- Parvez S., Malik K.A., Ah Kang S., Kim H.Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol.* 2006;100:1171–1185. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x.
- Macpherson A.J., Geuking M.B., McCoy K.D. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. *Immunology*. 2005;115(2):153–162. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02159.x.
- Shulzhenko N., Morgun A., Hsiao W., Battle M., Yao M., Gavrilo O., Orandle M., Mayer L., Macpherson A.J., McCoy K.D., Fraser-Liggett C., Matzinger P. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med.* 2011;20(12):1585–1593. doi: 10.1038/nm.2505.
- Cummings J.H., Macfarlane G.T. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr.* 2002;87:145–151. doi: 10.1079/BJNBJN/2002530.
- Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(1):29–37. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
- Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Y.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative open-label randomised study of the effectiveness of a probiotic and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2019;17(1):29–37. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
- Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Gómez N., Lara-Villoslada F., Sierra S., Maldonado J.A., Martín R., Rodríguez J.M., Xaus J. The consumption of two new probiotic strains, *Lactobacillus gasseri* CECT 5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol.* 2006;9(1):47–52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636989>.
- De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1–66. doi: 10.1007/10_2008_097.
- Sekhon B.S., Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: An overview. *J Pharm Educ Res.* 2010;1:13–36. Available at: <https://search.proquest.com/openview/53599b109a04017d8abea288afbab1b/1?pq-origsite=gscholar&cbl=276246>.
- Skalkam M.L., Wiese M., Nielsen D.S., van Zanten G. Chapter 33 – In Vitro Screening and Evaluation of Synbiotics. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion*. Elsevier. 2016;477–486. doi: 10.1016/B978-0-12-802189-7.00033-2.
- Sabater-Molina M., Larqué E., Torrella F., Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J Physiol Biochem.* 2009;65:315–328. doi: 10.1007/BF03180584.
- Cantarel B.L., Lombard V., Henrissat B., Hu Y., Walker S., Laine R., Varki A., Sharon N., Varki A., Hooper L. et al. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*. 2012;7:e28742. doi: 10.1371/journal.pone.0028742.
- Alvaro E., Andrieux C., Rochet V., Rigottier-Gois L., Lepcq P., Sutren M., Galan P., Duval Y., Juste C., Dore J. Composition and metabolism of the intestinal microbiota in consumers and non-consumers of yogurt. *Br J Nutr.* 2007;97:126–133. doi: 10.1017/S0007114507243065.
- Scott K.P., Martin J.C., Duncan S.H., Flint H.J. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;87:30–40. doi: 10.1111/1574-6941.12186.
- Martens E.C., Lowe E.C., Chiang H., Pudlo N.A., Wu M., McNulty N.P., Abbott D.W., Henrissat B., Gilbert H.J., Bolam D.N. et al. Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS Biol.* 2011;9:e1001221. doi: 10.1371/journal.pbio.1001221.
- Simpson H.L., Campbell B.J. Review article: dietary fibre—microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):158–179. doi: 10.1111/apt.13248.
- Cummings J.H., Pomare E.W., Branch H.W.J., Naylor E., Macfarlane G.T. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28:1221–1227. doi: 10.1136/gut.28.10.1221.
- Lupton J.R. Microbial degradation products influence colon cancer risk: The butyrate controversy. *J Nutr.* 2004;134:479–482. doi: 10.1093/jn/134.2.479.
- Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L., Nagler C.R., Ismagilov R.F., Mazmanian S.K., Hsiao E.Y. Indigenous bacteria

- from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161:264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
40. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z., Dowd S.E., Walter J., Kumar P.S., Lyte M., Bailey M.T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated Microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189. doi: 10.1186/1471-2180-14-189.
 41. Ramirez-Farias C., Slezak K., Fuller Z., Duncan A., Holtrop G., Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr.* 2009;101:541–550. doi: 10.1017/S0007114508019880.
 42. Holscher H.D., Bauer L.L., Vishnupriya G., Pelkman C.L., Fahey G.C., Swanson K.S., Gourineni V., Pelkman C.L., Fahey G.C. Jr, Swanson K.S. Agave inulin supplementation affects the fecal microbiota of healthy adults participating in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Nutr.* 2015;145:2025–2032. doi: 10.3945/jn.115.217331.
 43. Louis P., Flint H.J., Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Bio.* 2016;902:119–142. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_9.
 44. Walker A.W., Ince J., Duncan S.H., Webster L.M., Holtrop G., Ze X., Brown D., Stares M.D., Scott P., Bergerat A., et al. Louis P., McIntosh F., Johnstone A.M., Lobley G. E., Parkhill J., Flint H.J. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 2010;5:220–230. doi: 10.1038/ismej.2010.118.
 45. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Jiang X., Guerrero M.L., Meinen-Derr J.K., Farkas T., Chaturvedi P., Pickering L.K., Newburg D.S. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr.* 2004;145:297–303. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.054.
 46. Rabinovich G.A., van Kooyk Y., Cobb B.A. Glycobiology of immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1253:1–15. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06492.x.
 47. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147–1162. doi: 10.1093/glycob/cws074.
 48. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther.* 2016;164:144–151. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
 49. Clarke S.F., Murphy E.F., Nilaweera K., Ross P.R., Shanahan F., O'Toole P.W., Cotter P.D. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes.* 2012;3(3):186–202.
 50. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* 2015;52(12):7577–7587. doi: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 51. Dilli D., Aydin B., Fettah N.D., Özyazıcı E., Beken S., Zenciroğlu A., Okumuş N., Özyurt B.M., İpek M.Ş., Akdağ A., Turan Ö., Bozdağ Ş. The ProPre-Save Study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2015;166:545–551. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.004.
 52. Islek A., Sayar E., Yilmaz A., Baysan B.O., Mutlu D., Artan R. The role of *Bifidobacterium lactis* B94 plus inulin in the treatment of acute infectious diarrhea in children. *Turkish J Gastroenterol.* 2014;25:628–633. doi: 10.5152/tjg.2014.14022.
 53. Lei W.T., Shih P.C., Liu S.J., Lin C.Y., Yeh T.L. Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2017;9(11):1175. doi: 10.3390/nu9111175.
 54. Nagafuchi S., Yamaji T., Kawashima A., Saito Y., Takahashi T., Yamamoto T., Maruyama M., Akatsu H. Effects of a formula containing two types of prebiotics, bifidogenic growth stimulator and galacto-oligosaccharide, and fermented milk products on intestinal microbiota and antibody response to influenza vaccine in elderly patients: A randomized controlled trial. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015;8:351–365. doi: 10.3390/ph8020351.

Информация об авторах:

Комарова Оксана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий отделом гастроэнтерологии, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: gastropedclin@gmail.com

Information about the authors:

Oksana N. Komarova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Gastroenterology Department, Separate structural subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia; e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Anatoliy I. Khavkin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Gastroenterology Department, Separate structural subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia; e-mail: gastropedclin@gmail.com

Роль стоматологического просвещения детей 7–8 лет в комплексе профилактических мероприятий

О.В. Лекомцева✉, ORCID: 0000-0003-2615-3956, e-mail: kolesovaolgann@mail.ru

С.Ю. Косюга, ORCID: 0000-0003-3381-7642, e-mail: s_kosyuga@mail.ru

Ясмина Лечеб, ORCID: 0000-0001-5635-2177, e-mail: Ljelya78@rambler.ru

Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, корп. 1

Резюме

Статья посвящена изучению интенсивности, распространенности кариеса зубов и индексов гигиены полости рта у младших школьников на фоне комплекса профилактических мероприятий и стоматологического просвещения, которое осуществлялось на индивидуальном и групповом уровне в условиях школьного стоматологического кабинета и уроках здоровья в классах. В стоматологическом исследовании принимали участие 106 школьников младшей школы, среди которых 54 мальчика (51%) и 52 девочки (49%) в возрасте 7–8 лет, которые обследовались на базе стоматологического кабинета школы №176 города Нижнего Новгорода. Дети были разделены на две группы: 1-я – профилактическая группа и 2-я – контрольная. В 1-й группе детей каждые три месяца в течение года нами проводилась профессиональная гигиена полости рта, затем обработка всех зубов препаратом глубокого фторирования и обучение стандартному методу чистки зубов на моделях в условиях стоматологического кабинета. Кроме этого, дополнительно для школьников 1-й группы мы организовывали уроки здоровья с обучением стандартному методу чистки зубов в условиях учебного класса, применением дополнительных гигиенических средств для полости рта у детей данного возраста и демонстрацией мультфильма про кариес зубов. В контрольной группе также осуществлялся комплекс профилактических мероприятий в виде профессиональной гигиены полости рта и покрытия всех зубов препаратом «Глуфторед», обучение стандартному методу чистки зубов на моделях каждые три месяца в течение года, но стоматологического просвещения в виде уроков здоровья в учебных классах не было. По данным клинического обследования детей 7–8 лет выявлено, что при проведении регулярных профилактических мероприятий и стоматологического просвещения у младших школьников не наблюдается развитие кариеса постоянных зубов, отмечается улучшение гигиены полости рта и повышается уровень стоматологического здоровья.

Ключевые слова: дети, профилактика, стоматологическое просвещение, полость рта

Для цитирования: Лекомцева О.В., Косюга С.Ю., Лечеб Я. Роль стоматологического просвещения детей 7–8 лет в комплексе профилактических мероприятий. *Медицинский совет*. 2019;(17):46-49. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-46-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of dental education of 7–8 year's children in the complex of preventive measures

O.V. Lekomtseva✉, ORCID: 0000-0003-2615-3956, e-mail: kolesovaolgann@mail.ru

S.Y. Kosyuga, ORCID: 0000-0003-3381-7642, e-mail: s_kosyuga@mail.ru

Y. Lecheb, ORCID: 0000-0001-5635-2177, e-mail: Ljelya78@rambler.ru

Privolzhsky Research Medical University; bldg. 1, 22, Semashko Str., Nizhny Novgorod, 603059, Russia

Abstract

The article is devoted to the study of the intensity, prevalence of dental caries and oral hygiene indices among younger schoolchildren, against the background of a complex of preventive measures and dental education, which was carried out on an individual and group level in the conditions of a school dental office, and health lessons in classes. The dental study involved 106 primary schoolchildren, including 54 boys (51%) and 52 girls (49%) aged 7–8 years, who were examined on the basis of the dental office of the school №176 of Nizhny Novgorod. The children were divided into 2 groups: 1 – prevention group and 2 – control group. In 1 group of children every three months during the year we carried out professional oral hygiene, then treatment of all teeth with a deep fluoridation and training in the standard method of brushing teeth on models in a dental office. In addition, for children of group 1, we organized health lessons with training in the standard method of brushing teeth in the classroom, the use of additional hygiene products for the oral cavity in children of this age and the demonstration of a cartoon about dental caries. In the control group a set of preventive measures was also carried out in the form of professional oral hygiene and application of all teeth with the drug Glufluore, training in the standard method of brushing teeth on models every three months during the year, but dental education in the form of health lessons in the classroom was not. According to the clinical examination of 7–8 year's children, it was revealed that during regular preventive measures and dental education among younger schoolchildren, the development of caries for permanent teeth is not observed, oral hygiene is improved, and dental health is rising.

Keywords: children, prevention, dental education, oral cavity

For citation: Lekomtseva O.V., Kosyuga S.Y., Lecheb Y. The role of dental education of 7–8 year's children in the complex of preventive measures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):46-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-46-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается прирост интенсивности и распространенности кариеса временных и постоянных зубов у детей начальной школы [1–4]. При этом, по данным организации ВОЗ, в последние десятилетия в ряде стран регистрируется снижение показателей распространенности и интенсивности кариеса временных и постоянных зубов у детей младшего школьного возраста [5]. Кариес постоянных зубов у детей может возникать с момента прорезывания [6, 7], а при отсутствии профилактики и лечения через несколько лет может приводить к разрушению зубов и необходимости их удаления. Некоторые родители из-за недостатка информации по поводу сроков прорезывания постоянных зубов ждут смены этих разрушающихся зубов на постоянные, считая их временными зубами. Наиболее часто выраженный прирост кариеса в сменном прикусе отмечается при несоблюдении регулярной индивидуальной гигиены полости рта и при несбалансированном питании с высоким содержанием углеводистой пищи в рационе ребенка [8]. Также ухудшение показателей гигиены полости рта и рост числа пораженных кариесом временных и постоянных зубов у школьников 7–8 лет связывают с отсутствием регулярных осмотров у врача – стоматолога детского, постоянным стрессом в результате перехода из детского сада в школу, появлением приоритетных новых обязанностей у детей данного возраста [9]. Кроме этого, многие родители недостаточно осведомлены о многообразии выбора предметов и средств гигиены полости рта для детей младшей школы и выбирают данную стоматологическую продукцию без учета возраста, особенностей строения и развития полости рта ребенка [10]. Все вышесказанное подтверждает необходимость регулярного стоматологического просвещения детей и их родителей.

Цель исследования – изучить роль стоматологического просвещения в развитии кариеса зубов у детей младших классов на фоне проведения профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения стоматологического здоровья нами было проведено стоматологическое обследование 106 школьников младшей школы, среди которых 54 мальчика (51%) и 52 девочки (49%) в возрасте 7–8 лет, на базе стоматологического кабинета школы №176 города Нижнего Новгорода. После получения информированного согласия родителей на проведение осмотра и комплекса профилактических мероприятий в полости рта дети прошли клиническое стоматологическое обследование, в ходе которого интенсивность кариеса зубов определяли по индексу КПУ+кп (з), гигиеническое состояние полости рта оценивали по индексу гигиены Федорова – Володкиной (1968).

Младшие школьники были разделены на 2 группы: 1-я – профилактическая группа (57 человек) и 2-я – контрольная группа (49 человек). В 1-й группе детей после обследования и составления плана лечебно-профилактических мероприятий каждые три месяца в течение года

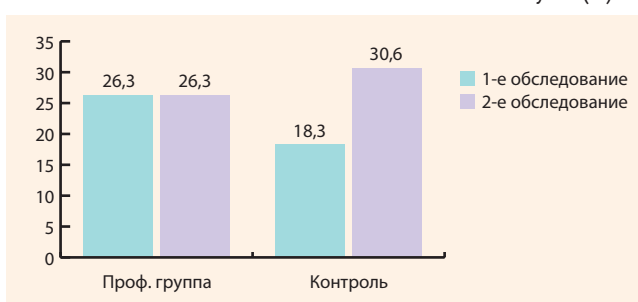
нами проводилась профессиональная гигиена полости рта с использованием щетки и пасты «Полидент» без фтора, затем обработка всех зубов препаратом глубокого фторирования «Глуфторед» (фирма «ВладМиВа», Россия) и обучение стандартному методу чистки зубов на моделях в условиях стоматологического кабинета. Кроме этого, дополнительно для школьников 1-й группы мы организовывали уроки здоровья с обучением стандартному методу чистки зубов в условиях учебного класса, применением дополнительных гигиенических средств для полости рта (пенки) у детей данного возраста и демонстрацией мультфильма про кариес зубов и важность индивидуального гигиенического ухода за полостью рта каждые три месяца в течение года. В контрольной группе после осмотра и проведения индексов также осуществлялся комплекс профилактических мероприятий в виде профессиональной гигиены полости рта и покрытия всех зубов препаратом «Глуфторед», обучение стандартному методу чистки зубов на моделях каждые три месяца в течение года, но стоматологического просвещения в виде уроков здоровья в учебных классах не было.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA). Данные представлялись в виде среднего значения M и среднеквадратичного отклонения m . Для оценки различий нами использовался критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Номинальные переменные представлялись в виде абсолютных и относительных частот (%). Для сравнения групп использовался классический критерий χ^2 . Критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Различия между сравниваемыми группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

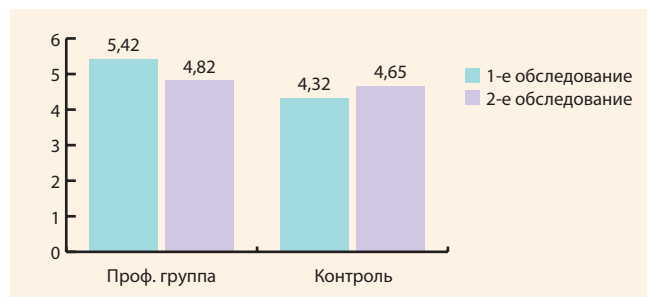
РЕЗУЛЬТАТЫ

Кариес постоянных зубов в 1-й группе при первом обследовании выявили у 26,3% детей, при повторном – также у 26,3%. Во 2-й группе кариес постоянных зубов при первом обследовании выявили у 18,3% школьников начальных классов, при повторном – уже у 30,6% (рис. 1). Таким образом, распространенность кариеса постоянных зубов у детей из контрольной группы выросла на 12,3%.

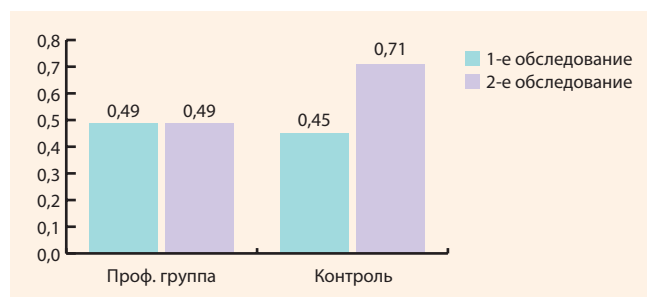
- **Рисунок 1.** Распространенность кариеса постоянных зубов у младших школьников при первичном осмотре и через год (%)
- **Figure 1.** Prevalence of permanent tooth caries in primary school children at the first examination and after one year (%)



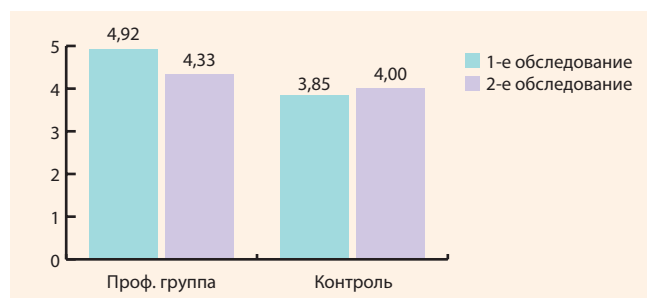
- **Рисунок 2.** Интенсивность кариеса по индексу КПУ(з)+кп (з) у младших школьников при первичном осмотре и через год
- **Figure 2.** Caries intensity by DMFT + DFT index in primary school students at the first examination and after one year



- **Рисунок 3.** Интенсивность кариеса по индексу КПУ (з) у младших школьников при первичном осмотре и через год
- **Figure 3.** Caries intensity by DMFT index in primary school children at the first examination and after one year



- **Рисунок 4.** Интенсивность кариеса по индексу кп (з) у младших школьников при первичном осмотре и через год
- **Figure 4.** Caries intensity by DFT index in primary school students at the first examination and after one year



При первом обследовании школьников 7 лет интенсивность кариеса по индексу КПУ+кп (з) в 1-й группе составила $5,42 \pm 0,45$, где КПУ – $0,49 \pm 0,12$, кп – $4,92 \pm 0,39$, КПУ+кп (з) во 2-й группе – $4,32 \pm 0,56$, где КПУ – $0,45 \pm 0,16$, кп – $3,85 \pm 0,48$, при повторном обследовании через год КПУ+кп (з) в 1-й группе – $4,82 \pm 0,41$, где КПУ – $0,49 \pm 0,12$, кп – $4,33 \pm 0,37$, во 2-й группе – $4,65 \pm 0,53$, где КПУ – $0,71 \pm 0,18$, кп – $4,0 \pm 0,43$ (рис. 2–4).

Число школьников, нуждавшихся в санации полости рта, при первом обследовании в 1-й группе составило 84,2%, при повторном обследовании через 1 год – 77,2%. Число детей, нуждавшихся в санации полости рта, было во 2-й группе 69,3% при первичном осмотре и 75,5% через год соответственно (рис. 5). В профилактической

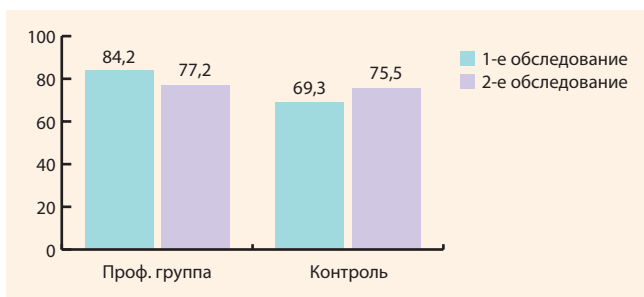
группе выявлено снижение этого показателя на 7%, в контрольной группе – увеличение его на 6,2%.

При оценке уровня гигиены полости рта были получены следующие результаты: при первом обследовании в 1-й группе гигиенический индекс Федорова – Володкиной составил $2,62 \pm 0,11$, во 2-й группе ИГ Федорова – Володкиной – $2,69 \pm 0,14$, что соответствует плохому уровню гигиены полости рта в обеих группах. При повторном обследовании через 1 год данные ИГ Федорова – Володкиной были таковы: в 1-й группе – $2,0 \pm 0,09$, во 2-й группе – $2,69 \pm 0,14$, что соответствует хорошему уровню гигиены полости рта в профилактической группе и плохому уровню гигиены в контрольной группе (рис. 6).

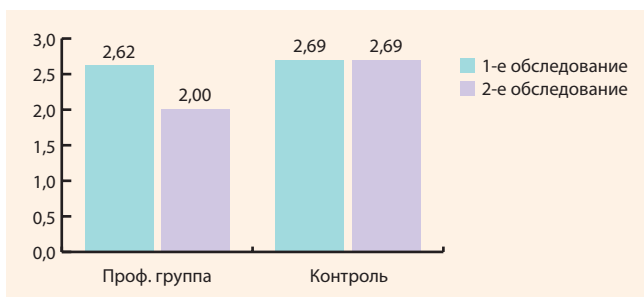
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне стоматологического просвещения у школьников 7–8 лет в профилактической группе улучшилось значение индекса гигиены полости рта, он стал соответствовать хорошему уровню гигиены. При этом в контрольной группе данный показатель остался в пределах высоких значений, что характеризует плохой уровень гигиены полости рта. В 1-й группе при проведении комплекса профилактических мероприятий и дополнительного стоматологического просвещения увеличения интенсивности кариеса постоянных зубов не отмечалось. В контрольной группе, где стоматологическое про-

- **Рисунок 5.** Количество младших школьников, нуждавшихся в санации полости рта, при первичном осмотре и через год (%)
- **Figure 5.** Number of primary school students requiring dental debridement at the initial examination and after one year (%)



- **Рисунок 6.** Динамика индекса гигиены полости рта у младших школьников при первичном осмотре и через год (в баллах)
- **Figure 6.** Dynamics of Oral Hygiene Index in primary school students at the first examination and after one year (in points)



свещение не осуществлялось, было выявлено увеличение данного значения на 12,3%. В 1-й группе число детей, нуждавшихся в санации полости рта, уменьшилось на 7%, а во 2-й группе увеличилось на 6,2%. Все вышесказанное подтверждает важность и необходимость регулярного стоматологического просвещения

школьников 7–8 лет как в условиях стоматологического кабинета, так и в условиях учебного класса.



Поступила / Received 28.06.2019
Отрецензирована / Review 03.09.2019
Отрецензирована / Review 20.09.2019
Принята в печать / Accepted 30.09.2019

Список литературы

1. Мамрешева С.Р., Гендугова О.М., Жемухова А.А. Анализ значений интенсивности и заболеваемости кариесом детей в возрасте от 6 до 11 лет в г. Нальчик. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;12-5(54):108-110. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28094828>.
2. Кисельникова Л.П., Зуева Т.Е., Алибекова А.А., Сальков Е.И. Результаты стоматологического обследования дошкольников и школьников г. Москвы. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2011;1(36):40-44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16753195>.
3. Бедоева О.Р. Кариес зубов и заболевания пародонта среди детского населения г. Владикавказа. *Dental Forum*. 2017;3(66):20-22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30059955>.
4. Самохина В.И. Эпидемиологические аспекты стоматологического здоровья детей 6–12 лет, проживающих в крупном административно-хозяйственном центре Западной Сибири. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014;1(48):10-13. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21437702>.
5. Петерсен П.Э., Кузьмина Э.М. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения. *Dental Forum*. 2017;1(64):2-11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29823998>.
6. Шевченко М.А. Пути повышения минерализации дентина при лечении кариеса в постоянных зубах у детей. *Dental Forum*. 2011;3(39):137-138. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16364638>.
7. Колесова О.В. Прогнозирование течения кариеса после обработки молочных зубов фторсодержащими препаратами. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2010;3(34):26-29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17031087>.
8. Косюга С.Ю., Лекомцева О.В. Роль стоматологического просвещения в профилактике стоматологических заболеваний у школьников 14 лет. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;5(1):113-118. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35086095>.
9. Сунцов В.Г., Волошина И.М. Роль диспансеризации в укреплении стоматологического здоровья детей. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2011;10(2):12-14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16753204>.
10. Лекомцева О.В., Косюга С.Ю. Изучение уровня гигиенических знаний и навыков по уходу за полостью рта у старших школьников. *Медицинский совет*. 2019;2(2):220-223. doi. 10.21518/2079-701X-2019-2-220-223.

References

1. Mamresheva S.R., Gendugova O.M., Zhemukhova A.A. The analysis of values of intensity and case rate caries of children aged from 6 up to 11 years in Nalchik. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. (In Russ). 2016;12-5(54):108-110. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28094828>.
2. Kiselnikova L.P., Zueva T.E., Alibekova A.A., Salkov E.I. Results of dental examination of preschool and school ages children of Moscow city. *Somatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental profilaxis*. (In Russ). 2011;1(36):40-44. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16753195>.
3. Bedoeva O.R. Dental caries and periodontal diseases among children in Vladikavkaz. *Dental Forum*. (In Russ). 2017;3(66):20-22. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30059955>.
4. Samokhina V.I. Epidemiological aspects of the dental health of children 6-12 years old living in a large administrative and economic center of Western Siberia. *Somatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental profilaxis*. (In Russ). 2014;1(48):10-13. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21437702>.
5. Petersen P.E., Kuzmina E.M. The burden of oral disease and risks to oral health – major challenges in public health. *Dental Forum*. (In Russ). 2017;1(64):2-11. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29823998>.
6. Shevchenko M.A. Ways to increase the mineralization of dentin in the treatment of caries in permanent teeth in children. *Dental Forum*. (In Russ). 2011;3(39):137-138. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16364638>.
7. Kolesova O.V. Prognosis of the course of caries after treating milk teeth with fluoride preparations. *Somatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental profilaxis*. (In Russ). 2010;3(34):26-29. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17031087>.
8. Kosyuga S.Y., Lekomtseva O.V. The role of the stomatological education of prophylaxis on dental diseases of 14 year's schoolchildren. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International journal of applied and fundamental research*. (In Russ). 2018;5(1):113-118. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35086095>.
9. Suntsov V.G., Voloshina I.M. The role of clinical examination in the children dental health consolidation. *Somatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental profilaxis*. (In Russ). 2011;10(2):12-14. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16753204>.
10. Lekomtseva O.V., Kosyuga S.Y. Studying of level of hygienic knowledge and skills to care for the oral cavity at the high schoolchildren. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. (In Russ). 2019;2(2):220-223. doi. 10.21518/2079-701X-2019-2-220-223.

Информация об авторах:

Лекомцева Ольга Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, корп. 1; e-mail: s_kosyuga@mail.ru

Косюга Светлана Юрьевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии детского возраста, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, корп. 1; e-mail: kolesovaolgan@mail.ru

Лечеб Ясмينا, студентка 5-го курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, корп. 1; e-mail: Ljelya78@rambler.ru

Information about the authors:

Olga V. Lekomtseva, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair of Pediatric Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volga Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; bldg. 1, 22, Semashko Str., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; e-mail: kolesovaolgan@mail.ru

Svetlana Yu. Kosyuga, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair of Pediatric Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volga Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: s_kosyuga@mail.ru

Yasmina Lecheb, 5th year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volga Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; bldg. 1, 22, Semashko Str., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; e-mail: Ljelya78@rambler.ru

Факторы, влияющие на статус витамина D у московских подростков

И.Н. Захарова^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Е.А. Соловьева¹, ORCID: 0000-0001-5266-1714, e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Т.М. Творогова¹, e-mail: tvort@mail.ru

С.И. Лазарева², ORCID: 0000-0003-0476-4051, e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Т.Ю. Вилькен², e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Н.Г. Сугян^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2861-5619, e-mail: narine6969@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения Москвы; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 55

Резюме

Обоснование исследования. Нормализация уровня витамина D как детьми, так и взрослыми является целью многочисленных исследований по всему миру, и постановка ряда задач, связанных с данным вектором профилактической медицины, диктует необходимость в более детальном изучении региональных особенностей статуса кальцидиол и выявлении как факторов риска, так и групп риска. **Цель исследования:** проанализировать влияние факторов риска на обеспеченность подростков Московского региона витамином D. **Методы:** участниками исследования являются 360 детей старше 11 лет (средний возраст составлял $14,74 \pm 1,92$ года), обратившихся в детскую городскую поликлинику с целью прохождения профилактического осмотра или находящихся под наблюдением в дневном стационаре. После проведения осмотра у всех школьников определено сывороточное содержание кальцидиол – активного метаболита витамина D.

Результаты: в результате анализа выявлена низкая обеспеченность детей витамином D, медиана показателя составила 16,1 нг/мл. Нормальное содержание витамина D среди исследуемых отмечалось лишь в 6,7% случаев. Определены следующие факторы риска развития недостаточности витамина D у школьников Москвы: время года ($p < 0,001$), включение в рацион таких продуктов питания, как рыба ($p = 0,021$) и печень ($p = 0,036$), наличие патологии желудочно-кишечного тракта ($p < 0,001$), эндокринной системы ($p < 0,001$), опорно-двигательного аппарата ($p = 0,045$); течение хронического воспалительного процесса ($p = 0,01$) в организме. Проанализирована связь острых респираторных заболеваний и обеспеченности кальцидиолом: при низкой частоте ОРВИ в течение года медиана уровня витамина D составляла 17,1 нг/мл (Q_1-Q_3 : 12,6–22,1 нг/мл), при средней частоте – 11,4 нг/мл (Q_1-Q_3 : 8,45–16,05 нг/мл), при высокой частоте – снижалась до 7,94 нг/мл (Q_1-Q_3 : 5,89–9,06 нг/мл). **Заключение:** необходимо проводить профилактику недостаточности витамина D детям в течение всего года, без перерыва на летние месяцы. В случае наличия у ребенка факторов риска развития недостаточности витамина D коррекция метаболита должна осуществляться под контролем сывороточного содержания кальцидиол.

Ключевые слова: витамин D, кальцидиол, недостаточность, факторы риска, группы риска, профилактика

Для цитирования: Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Творогова Т.М., Лазарева С.И., Вилькен Т.Ю., Сугян Н.Г. Факторы, влияющие на статус витамина D у московских подростков. *Медицинский совет.* 2019;(17):50-57. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-50-57.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Factors affecting vitamin D status in Moscow adolescents

Irina N. Zakharova^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Ekaterina A. Solov'yeva¹, ORCID: 0000-0001-5266-1714, e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Tat'yana M. Tvorogova¹, e-mail: tvort@mail.ru

Svetlana I. Lazareva², ORCID: 0000-0003-0476-4051, e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Tat'yana YU. Vil'ken², e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Narine G. Sugyan^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2861-5619, e-mail: narine6969@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Children's City Outpatient Clinic No 133 of the Moscow Health Department: 55, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia

Abstract

Justification of the study. The normalization of vitamin D levels in both children and adults is the goal of numerous studies around the world, and the setting of a number of objectives related to this vector of preventive medicine, dictates the need for a more detailed study of regional features of the status of calcidiol and the identification of both risk factors and risk groups. **Aim of the study:** to analyze the impact of risk factors on the provision of vitamin D to adolescents in the Moscow region. **Methods:** 360 children over 11 years of age (average age was 14.74 ± 1.92 years) who attended a children's polyclinic for preventive check-ups or are under observation in a day-care centre. After the examination, all schoolchildren were determined to have serum content of calcidiol – active metabolite of vitamin D.

Results: the analysis revealed low vitamin D levels in children, with a median of 16.1 ng/mL. Normal vitamin D levels were found in only 6.7% of cases. The following risk factors for vitamin D deficiency were identified in Moscow schoolchildren: time of year ($p < 0.001$), inclusion of such foods as fish ($p = 0.021$) and liver ($p = 0.036$), gastrointestinal pathology ($p < 0.001$), endocrine system pathology ($p < 0.001$), musculoskeletal system pathology ($p = 0.045$); course of chronic inflammatory process ($p = 0.01$) in the body. The correlation between acute respiratory diseases and calcidiol supply was analyzed: at low frequency of acute respiratory infections during the year, the median level of vitamin D was 17.1 ng/mL (Q1-Q3: 12.6-22.1 ng/mL), at an average frequency – 11.4 ng/mL (Q1-Q3: 8.45-16.05 ng/mL), at high frequency – decreased to 7.94 ng/mL (Q1-Q3: 5.89-9.06 ng/mL).

Conclusion: Vitamin D deficiency prophylaxis should be provided to children all year round, without a break for the summer months. If a child has a risk factor for vitamin D deficiency, the metabolite correction should be controlled by the calcidiol serum content.

Keywords: vitamin D, calcidiol, insufficiency, risk factors, risk groups, prevention

For citation: Zakharova I.N., Solov'yeva E.A., Tvorogova T.M., Lazareva S.I., Vil'ken T.YU., Sugyan N.G. Factors affecting the status of vitamin D in Moscow adolescents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):50-57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-50-57.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изучение распространенности низкого статуса витамина D является предметом исследования авторов в разных странах. При рассмотрении проблемы в общемировом масштабе становится ясно, что в целом недостаточность и дефицит витамина D у детей и подростков широко распространены, независимо от географической широты, экономической развитости и уровня здравоохранения региона [1, 2]. Не вызывают сомнений значительные сезонные колебания статуса витамина D у детей любого возраста вне зависимости от региона проживания. Это связано не только с разными уровнями инсоляции, но и с социальными факторами (время пребывания на солнце, площадь закрытых одеждой частей тела). В рамках исследования, проведенного во Франции (49° северной широты), статус витамина D определялся у подростков (13–17 лет) в разные периоды года (сентябрь – октябрь либо март – апрель). После лета концентрация 25(OH)D составляла $9,4 \pm 7,2$ нг/мл, а после зимы она опускалась до $8,25 \pm 2,4$ нг/мл ($p = 0,0001$) [3]. В Великобритании максимальные средние концентрации 25(OH)D регистрируются в период с июля по сентябрь, а минимальные – с января по март; подобная ситуация наблюдается в Дании (минимум в феврале, максимум в августе), Германии и Нидерландах [4]. Замечено, что дети, живущие в городских районах, имеют более низкие уровни ($35,98 \pm 14,42$ нг/мл), чем дети из сельских районов ($43,31 \pm 30$ нг/мл, $p < 0,05$). В городских районах у 18% детей отмечен дефицит витамина D, а у 25% – недостаточность по сравнению с 10% и 16% детей в сельской местности соответственно ($p < 0,05$) [5].

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D в РФ стабильно высокая во всех регионах. Тем не менее ввиду географических особенностей и большой территории государства дети, проживающие в России, характеризуются вариабельностью статуса витамина D. По результатам многоцентрового проспективного когортного исследования «РОДНИЧОК», проведенного среди детей до 3 лет, наибольшая частота дефицита витамина D наблюдается у детей, проживающих во

Владивостоке (73% детей), Казани (67%), Новосибирске (65%), Ставрополе (46%). Напротив, ниже частота дефицита витамина D (менее 30% обследуемых) зарегистрирована в Москве, Екатеринбурге и Архангельске. Аналогично распределяются по регионам данные по частоте встречаемости недостаточности витамина D у детей с максимумом в Ставрополе, Санкт-Петербурге, Хабаровске и Москве и минимальными значениями в Екатеринбурге и Архангельске. Только приблизительно треть детей данной возрастной группы в РФ имеет нормальный уровень витамина D [6–8]. Среди подростков в средней полосе России недостаточность витамина D наблюдается у 38,6%, из них у 2,9% выявляется тяжелый дефицит витамина D (в период максимальной инсоляции) [9].

Большое значение имеют государственные и региональные социально-экономические, а также национальные особенности. Кроме того, важную роль играет общепринятый в регионе характер питания. В масштабном исследовании 16 744 детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет, проведенном в странах Азии (SEANUTS), было выявлено, что в Малайзии и Таиланде у детей, проживающих в городе, были более низкие уровни 25(OH)D, чем у сельских детей. Во всех странах, за исключением Вьетнама, мальчики имели более высокие уровни 25(OH)D. Значения 25(OH)D снижались с возрастом. Региональные различия после корректировки по возрасту, полу и месту жительства наблюдались во всех исследуемых странах. В Таиланде и Малайзии статус витамина D был связан с религиозными традициями обследуемых. Процент детей с оптимальным уровнем 25(OH)D (≥ 30 нг/мл) варьировал от 5% (Индонезия) до 20% (Вьетнам). Недостаточность витамина D (< 20 нг/мл) отмечена приблизительно у 40–50% детей во всех странах. Логистический регрессионный анализ показал, что принадлежность к женскому полу, проживание на территории города, регион внутри страны и религиозные обычаи значительно увеличивают вероятность развития недостаточности витамина D. Отметим, что уровень инсоляции в этих странах практически одинаковый [10].

Некоторые авторы отмечают, что благоприятным для статуса витамина D являются такие особенности регио-

нов, как высокий уровень потребления рыбы (северо-европейские страны) и нутритивная поддержка витамином D, проводимая на государственном уровне путем добавления раствора холекальциферола в молочные продукты (США и Канада) [4, 11, 12]. Manios et al. (2017) отмечают более высокую распространенность низкого статуса витамина D среди девочек (дефицит – у 7,2% девочек против 3,2% у мальчиков, недостаточность – у 57,0% против 48,0% у девочек и мальчиков соответственно, $p < 0,001$) [13]. Также женский пол является значимым фактором риска недостаточности витамина D среди детей и подростков Ближневосточного региона. Среди сопутствующих факторов исследователи отмечают низкое потребление молочных продуктов и низкую физическую активность [14, 15].

К факторам риска, связанным со снижением поступления витамина D в организм вследствие нарушения его всасывания и усвояемости, относятся заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как целиакия, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), обструкция желчевыводящих путей и др. [15–17].

Одним из значимых факторов риска недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков является индекс массы тела (ИМТ), это влияние было показано в исследованиях в разных регионах. Так, в Дании обследовано 1484 ребенка с избыточным весом или ожирением и 2143 ребенка с нормальным ИМТ. В общей сложности 16,5% детей и подростков с ожирением демонстрировали дефицит витамина D с ОШ 3,41 (ДИ 2,27–5,71; $p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Отклонение ИМТ было независимо и обратно связано с концентрациями 25(ОН)D в сыворотке. Другими независимыми факторами риска дефицита витамина D были возраст старше 14 лет (ОШ 2,39, ДИ 1,28–4,48, $p = 0,006$), время, проведенное перед экраном телевизора или компьютера, более 4 ч в сутки (ОШ 4,56, ДИ 2,59–8,05, $p < 0,0001$) и определение 25(ОН)D зимой и весной (ОШ 6,44, ДИ 4,47–9,26, $p < 0,0001$) [18]. В солнечном регионе (Иран) также обнаружена значимая обратная корреляция уровней 25(ОН)D с индексом жировой массы ($n = 477$, $r = -0,13$, $p = 0,03$) при отсутствии значимой связи с индексом мышечной массы ($p = 0,86$) [19].

МЕТОДЫ

Исследование проводилось в детской городской поликлинике № 133 Департамента здравоохранения Москвы в течение календарного года. Ежемесячно 30 участников, выбранных случайно, включались в скрининг. Школьники совместно с законными представителями заполнили информированные согласия и анкеты-опросники. Проведен осмотр пациентов, определение сывороточного уровня транспортного метаболита витамина D – кальцидиола – 25(ОН)D методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON®. Проанализированы истории развития детей (форма 112/у). Обязательными условиями включения в скрининг являлись: возраст от 11 до 17 лет, постоянное

проживание ребенка на территории Москвы, отсутствие органической патологии и генетических синдромов, отрицание приема лекарственных средств и биологических добавок, содержащих кальций и витамин D. В обследовании приняли участие 192 девочки и 168 мальчиков. Средний возраст девочек – $14,62 \pm 2$ года ($M \pm SD$), средний возраст мальчиков – $14,83 \pm 1,85$ года ($M \pm SD$).

Ранжирование обеспеченности метаболитом проводилось согласно критериям, разработанным научными сообществами и ведущими специалистами, занимающимися данной проблемой [20]: нормальное содержание – >30 нг/мл, недостаточность – 20–29 нг/мл, дефицит – 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит – <10 нг/мл.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ (протокол № 10 от 13.10.2015 г.).

Статистический анализ материалов исследования выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. В случае анализа количественных показателей предварительно выполнялась оценка соответствия их распределения нормальному с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае подтверждения нормального распределения полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ). Совокупности, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей. В случае пропущенных значений переменные исключались из соответствующего анализа. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях рассчитывался t -критерий Стьюдента, полученные значения t -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения независимых совокупностей количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался U -критерий Манна – Уитни. С целью оценки связи между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ не позволил выявить статистически значимые различия распределения исследуемых по возрастным группам в зависимости от пола ($p = 0,475$). Наибольшую долю как среди мальчиков, так и среди девочек составляли исследуемые в возрасте от 15 до 16 лет (44,9 и 37,7% соответственно).

При оценке уровня 25(ОН)D у исследуемых медиана показателя составляла 16,1 нг/мл с интерквартильным размахом от 10,9 до 20,8 нг/мл. По соответствию содержания витамина D в сыворотке крови нормальным значениям исследуемые распределились следующим образом (табл. 1).

● **Таблица 1.** Структура исследуемых по уровню 25(OH)D в сыворотке крови

● **Table 1.** Structure of the study by level 25(OH)D in blood serum

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл	Доля исследуемых	
	Абс. ч.	%
Норма (≥ 30)	24	6,7
Недостаточность (20–29,99)	87	24,2
Дефицит (10–19,99)	168	46,6
Глубокий дефицит (<10)	81	22,5
Итого:	360	100,0

Различия структуры исследуемых по степени дефицита витамина D в зависимости от пола были статистически незначимы, однако различия приближались к критическому уровню ($p = 0,082$). Следует отметить несколько больший процент глубокого дефицита витамина D среди мальчиков, составивший 26,2%, тогда как среди девочек показатель составлял 19,3%. При этом у девочек чаще встречалась недостаточность витамина D – в 29,2% случаев (у мальчиков – в 18,5%). Медиана содержания 25(OH)D в сыворотке крови среди мальчиков составила 15,2 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 9,88–20,3 нг/мл), среди девочек – 16,7 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 11,45–21,45 нг/мл). Различия показателей были статистически незначимы ($p = 0,094$).

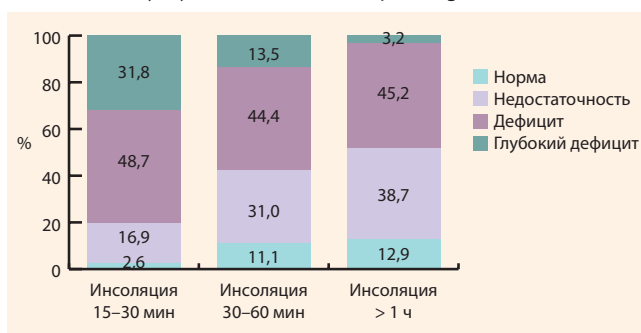
Согласно проведенному анализу различия распределения исследуемых, принадлежащих к различным возрастным категориям, по степени дефицита витамина D были статистически незначимыми ($p = 0,228$). При оценке содержания витамина D в зависимости от возрастных групп медиана показателя составляла у исследуемых в возрасте 11–12 лет 13,35 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 11,05–19,15 нг/мл), в возрасте 13–14 лет – 14,7 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 8,83–20,8 нг/мл), в возрасте 15–16 лет – 16,8 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 11,25–21,3 нг/мл), в возрасте 17–18 лет – 17,0 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 12,6–21,4 нг/мл). Различия показателей были статистически незначимы ($p = 0,114$). Наблюдаемый рост значений медианы содержания 25(OH)D в сыворотке крови при увеличении возраста исследуемых сопровождался наличием слабой,

но статистически значимой прямой корреляционной связи между сопоставляемыми показателями ($r_s = 0,11$; $p = 0,038$).

Следующим фактором, оцененным во взаимосвязи с сывороточным уровнем витамина D, явилась инсоляция. В соответствии с полученными данными отмечались статистически значимые различия распределения исследуемых по степени выраженности недостаточности витамина D в зависимости от уровня инсоляции ($p < 0,001$). Процент исследуемых с нормальным содержанием 25(OH)D увеличивался с ростом времени, проводимым ребенком на солнце, от 2,6 до 12,9%. Также увеличивалась доля детей с умеренной недостаточностью витамина D – с 16,9 до 38,7%. При этом доля глубокого дефицита существенно снижалась – с 31,8 до 3,2%. Указанные различия представлены также на рисунке 1.

● **Рисунок.** Сравнение распределения исследуемых по уровню 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от инсоляции

● **Figure.** Comparison of the distribution of the studied subjects by the level of 25(OH)D in blood serum depending on the insolation



Медиана уровня витамина D в сыворотке крови составляла при инсоляции, не превышающей 30 мин в день, 13,4 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 8,96–18,4 нг/мл), при инсоляции от 30 до 60 мин – 18,3 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 12,7–22,0 нг/мл), при инсоляции более 1 ч в день – 20,5 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 17,5–25,25 нг/мл). Различия показателей были статистически значимы ($p < 0,001$). Далее была проведена оценка содержания витамина D в сыворотке крови в зависимости от частоты употребления в пищу различных продуктов. Полученные данные сопоставлены в таблице 2.

● **Таблица 2.** Сравнение содержания 25(OH)D в сыворотке крови у исследуемых в зависимости от пищевого статуса

● **Table 2.** Comparison of 25(OH)D serum content in the study depending on nutritional status

Продукты	Частота употребления						p
	Не употребляет		Редко (1–2 р./нед.)		Часто, регулярно		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Рыба	15,45	9,17–20,2	16,85	12,0–21,05	24,05	16,1–27,2	0,016*
Печень	16,5	10,95–20,7	15,15	9,64–20,3	20,1	17,95–30,4	0,064
Яйца	16,0	9,28–20,5	15,8	11,0–20,3	16,1	11,23–22,2	0,605
Молочные продукты	15,55	11,08–19,95	14,25	9,5–20,5	17,1	11,6–21,5	0,133

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Были получены данные о статистически значимо более высоком содержании витамина D в сыворотке крови при частом употреблении рыбы в пищу, составившем 24,1 нг/мл, по сравнению с исследуемыми, которые ее не ели (15,5 нг/мл) ($p = 0,024$). Также были отмечены близкие к критическому уровню значимости различия содержания в сыворотке крови 25(OH)D в зависимости от частоты употребления печени ($p = 0,064$). Содержание 25(OH)D в сыворотке крови пациентов было сопоставлено в зависимости от месяца забора крови (табл. 3).

● **Таблица 3.** Сравнение содержания 25(OH)D в сыворотке крови у исследуемых в зависимости от месяца забора крови
● **Table 3.** Comparison of the serum content of 25(OH)D in the sample, depending on the month of blood sampling

Месяц года	Содержание 25(OH)D в сыворотке крови	
	Me	Q_1-Q_3
Январь	15,3	11,8–19,3
Февраль	11,5	7,82–15,6
Март	14,0	11,36–19,2
Апрель	14,6	11,7–17,9
Май	7,61	6,56–9,04
Июнь	17,7	14,2–20,7
Июль	20,75	18,8–26,1
Август	20,15	16,5–24,1
Сентябрь	12,35	8,77–14,3
Октябрь	19,7	11,4–25,4
Ноябрь	20,95	16,2–24,2
Декабрь	17,2	12,1–25,4

Согласно полученным данным различия содержания витамина D в зависимости от месяца выполнения анализа были статистически значимыми ($p < 0,001$). Следует отметить существенное понижение уровня витамина D в мае и сентябре (медианы показателя составляли 7,61 и 12,35 нг/мл соответственно), максимальные значения содержания 25(OH)D в сыворотке крови наблюдались в ноябре (20,95 нг/мл), июле (20,75 нг/мл) и августе (20,15 нг/мл). При сравнении содержания 25(OH)D в зависимости от наличия различных заболеваний были получены следующие данные. Наибольшую частоту имели заболевания сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые у 33,5% исследуемых, на втором месте отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в 24,5% случаев, на третьем – заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) (23,7%). Частота других заболеваний – патологии эндокринной системы (ЭС), кожи, органов зрения, мочевыделительной системы (МВС), хронических воспалительных процессов (ХВП) – среди исследуемых не превышала 15%. Нами был выявлен существенно

пониженный уровень витамина D в сыворотке крови среди детей и подростков, страдающих заболеваниями ЖКТ ($p < 0,001$), ЭС ($p < 0,001$), с ХВП ($p = 0,01$). В перечень патологий ЖКТ, встречающихся у пациентов, входят хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, синдром Жильбера, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисхолия. Медиана показателя составила при наличии заболеваний 13,05 нг/мл с интерквартильным размахом от 8,25 до 18,9 нг/мл, а при отсутствии – 16,7 нг/мл с интерквартильным размахом от 11,6 до 21,9 нг/мл. При наличии заболеваний ЭС (аутоиммунный тиреоидит, ожирение, избыточная масса тела, диффузный нетоксический зоб) медиана содержания витамина D составляла 9,04 нг/мл, в то время как относительно здоровые в отношении данной группы заболеваний дети и подростки отличались медианой показателя 16,8 нг/мл. Максимальные значения уровня 25(OH)D составляли, как и в случае заболеваний ЖКТ, 46,98 и 35,7 нг/мл соответственно.

При сравнении уровня 25(OH)D в зависимости от наличия ХВП (хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, хронический синусит, хронический цистит) выявлено, что распределение содержания витамина D по квартилям имело существенные различия: медианы показателя составляли 14,4 и 16,2 нг/мл соответственно. Интерквартильный размах при наличии ХВП составлял от 7,87 до 18,2, при их отсутствии – от 11,2 до 21,5 нг/мл.

При сопоставлении частоты различных заболеваний в зависимости от степени недостаточности витамина D были получены следующие данные (табл. 4).

Результаты проведенного анализа свидетельствовали о наличии статистически значимых различий частоты заболеваний ЖКТ ($p < 0,001$), ЭС ($p < 0,001$), наличия хронических воспалительных заболеваний ($p = 0,009$) и патологии ОДА ($p = 0,045$) в зависимости от степени недостаточности витамина D.

При оценке силы влияния фактора дефицита 25(OH)D отмечалось, что шансы развития заболеваний ЖКТ при наличии дефицита были в 2,36 раза выше, чем при нормальном или недостаточном содержании (ОШ = 2,36; 95% ДИ: 1,3–4,29). Шансы развития заболеваний ЭС при наличии дефицита были в 3,58 раза выше, чем при нормальном или недостаточном содержании (ОШ = 3,58; 95% ДИ: 1,48–8,69). Шансы развития ХВП при наличии дефицита были, как и в случае эндокринных заболеваний, в 3,58 раза выше, чем при нормальном или недостаточном содержании (ОШ = 3,58; 95% ДИ: 1,48–8,69). Показатель отношения шансов развития патологии ОДА при дефиците витамина D по сравнению со случаями его нормального или недостаточного содержания составлял 2,03 (95% ДИ: 1,13–3,66).

Интересные данные были получены при сравнении содержания витамина D в зависимости от частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) у исследуемых детей и подростков в течение года. Обнаружена выраженная отрицательная зависимость содержания витамина D от частоты случаев ОРИ в течение года: при заболеваниях

● **Таблица 4.** Сравнение частоты заболеваний различной локализации в зависимости от степени недостаточности витамина D
 ● **Table 4.** Comparison of the incidence of diseases with different localizations depending on the degree of vitamin D deficiency

Форма (локализация) заболеваний	Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови								p
	Норма		Недостаточность		Дефицит		Глубокий дефицит		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ССС	9	39,1	27	31,4	63	37,5	21	25,9	0,285
ЖКТ	2	8,7	14	16,3	39	23,2	33	40,7	<0,001*
ОДА	5	21,7	12	14,0	50	29,8	18	22,2	0,045*
ХВП	2	8,7	4	4,7	25	14,9	18	22,2	0,009*
ЭС	1	4,3	5	5,8	13	7,7	30	37,0	<0,001*
Орган зрения	1	4,3	9	10,5	13	7,7	4	4,9	0,534
МВС	1	4,3	3	3,5	11	6,5	5	6,2	0,769
Кожа	0	0,0	3	3,5	7	4,2	7	8,6	0,232

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

менее 1 раза в год медиана показателя составляла 16,8 нг/мл, при единичных случаях – 17,2 нг/мл. При частоте ОРИ более 4 раз в год медиана уровня витамина D не поднималась выше 8,6 нг/мл.

Исходя из представленного распределения, были выделены три категории исследуемых по частоте ОРИ в течение года: до 2 раз в год (низкая частота), от 3 до 4 раз в год (средняя частота), более 4 раз в год (высокая частота). Первая категория была наиболее многочисленной, включала 283 ребенка (79,1%), категория средней частоты ОРВИ в течение года включала 55 детей (15,4%), а высокой частоты – 20 детей (5,6%). При низкой частоте ОРИ в течение года медиана уровня витамина D составляла 17,1 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 12,6–22,1 нг/мл), при средней частоте – 11,4 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 8,45–16,05 нг/мл), при высокой частоте – снижалась до 7,94 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 5,89–9,06 нг/мл). Согласно полученным данным доля случаев низкой частоты ОРИ в течение года при нормальном содержании витамина D в сыворотке крови составляла 95,7%, при недостаточности – 89,5%, при дефиците – 85,7%, а при глубоком дефиците снижалась до 49,4%. Доля случаев средней частоты ОРИ в течение года увеличивалась от 4,3% при нормальном содержании витамина D до 30,9% – при глубоком дефиците. Частота ОРИ более 4 раз в год при норме или недостаточности 25(ОН)D не встречалась ни у одного исследуемого, при дефиците – составляла 2,4%, а при глубоком дефиците – увеличивалась до 19,8%. Различия распределения исследуемых по частоте ОРИ в зависимости от степени недостаточности витамина D были статистически значимыми ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе анализа скринингового исследования выявлена широкая распространенность недостаточности витамина D у московских школьников, в т. ч. в период максимально возможной инсоляции. Не установлено различий в обеспеченности витамином D мальчиков и девочек, однако наблюдается слабая прямая связь между уровнем метаболита и возрастом испытуемых, объяснить данную корреляционную связь не представляется возможным. Установлены статистически значимые взаимосвязи содержания витамина D в сыворотке крови с уровнем инсоляции, частотой употребления в пищу блюд из рыбы и печени, месяцем года, частотой выявления заболеваний ЖКТ, ЭС, ОДА, а также частотой хронических воспалительных процессов. Дефицит витамина D сопровождался существенным увеличением частоты указанных заболеваний. Также отмечалось увеличение среднегодовой частоты ОРИ при снижении содержания 25(ОН)D в сыворотке крови. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в течение всего календарного года абсолютное большинство детей школьного возраста нуждается в профилактике недостаточности витамина D. Нормализация статуса витамина D может положительно сказаться на частоте острых респираторных заболеваний. Дети, страдающие от заболевания ЖКТ, ЭС или имеющие хронический очаг воспаления, подвержены более высокому риску дефицитного состояния и по этой причине должны находиться под пристальным вниманием лечащего врача в отношении его развития.



Поступила / Received 23.09.2019
 Отрецензирована / Review 09.10.2019
 Принята в печать / Accepted 15.10.2019

Список литературы

1. Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis. Health Quality Ontario. Ontario Health Technology Assessment Series. 2010;10(2):1-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377517/>.
2. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
3. Guillemant J., Taupin P., Le H.T., Taright N., Allemanandou A., Pères G., Guillemant S. Vitamin D status during puberty in French health male adolescents. *Osteop Int*. 1999;10:222–225. Available at: <https://link>.

- springer.com/article/10.1007%2F001980050219.
4. Spiro A, Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*. 2014;39(4):322-350. doi: 10.1111/mbu.12108.
 5. Flores M., Macias N., Lozada A., Sánchez L.M., Díaz E., Barquera S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: a national survey. *Nutrition*. 2013;29(5):802-804. doi: 10.1016/j.nut.2012.12.024.
 6. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малавская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия*. 2015;94(1):62-67. Режим доступа: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=344§ion=4189>.
 7. Вахлова И.В., Зюзева Н.А. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста. *Практическая медицина*. 2017;(5):31-36. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/obespechennost-vitaminom-d-i-effektivnost-ego-profilakticheskogo-naznacheniya-u-detej-rannego-vozrasta/>.
 8. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Арутюнян Т.М., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Абрамская Л.М., Борисова Ю.В., Майкова И.Д. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет*. 2015;(14):14-19. doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-14-19.
 9. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин В.А. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатия*. 2010;(2):2-6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-pokazateli-kaltsiy-fosfornogo-obmena-u-detej-prozhivayuschih-v-sredney-polose-rossii-v-period-maksimalnoy-insolyatsii>.
 10. Poh B.K., Rojroongwasinkul N., Nguyen B.K.L. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(3):538-548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440689>.
 11. Vidailhet M., Mallet E. Vitamin D in childhood. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983). 2013;42(10):1383-1390. Available at: https://www.researchgate.net/publication/257248628_Vitamin_D_in_childhood.
 12. Åkeson P.K., Lind T., Hernell O., Silfverdal S.A., Öhlund I. Serum Vitamin D Depends Less on Latitude Than on Skin Color and Dietary Intake During Early Winter in Northern Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4):643-649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628439>.
 13. Manios Y., Moschonis G., Hulshof T., Bourhis A.S., Hull G.L.J., Dowling K.G., Kiely M.E., Cashman K.D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality. *Br J Nutr*. 2017;118(7):550-558. doi: 10.1017/S0007114517002422.
 14. Al Shaikh A.M., Abaalkhail B., Soliman A., Ibrahim M. Khalid, Aseri Yousef M., Al Saleh Qarni A.A., Al Shuaibi A., Al Tamimi W., Abdel Mukhtar M. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Calcium Homeostasis in Saudi Children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016;8(4):461-467. Available at: https://www.researchgate.net/publication/305779092_Prevalence_of_Vitamin_D_Deficiency_and_Calcium_Homeostasis_in_Saudi_Children_and_Adolescents.
 15. Al-Raddadi R., Bahjiri S., Borai A., Al-Raddadi Z. Prevalence of lifestyle practices that might affect bone health in relation to vitamin D status among female Saudi adolescents. *Nutrition*. 2018;(45):108-113. doi: 10.1016/j.nut.2017.07.015.
 16. Ahlawat R., Weinstein T., Pettei M.J. Vitamin D in pediatric gastrointestinal disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017;29(1):122-127. doi: 10.1097/MOP.0000000000000451.
 17. Fouda M.A. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2017;23(5):291-295. doi: 10.4103/sjg.SJG_58_17.
 18. Plesner J.L., Dahl M., Fonvig C.E., Nielsen T.R.H., Kloppenborg J.T., Pedersen O., Hansen T., Holm J.C. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2018;31(1):53-61. doi: 10.1515/jpem-2017-0246.
 19. Saki F., Dabbaghmanesh M.H., Omrani G.R., Bakhshayeshkaram M. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran. *Public Health Nutrition*. 2017;20(10):1851-1856. doi: 10.1017/S1368980015001925.
 20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 1. Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis. Health Quality Ontario. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2010;10(2):1-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377517/>.
 2. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
 3. Guillemand J., Taupin P., Le H.T., Taright N., Allemanandou A., Pérès G., Guillemand S. Vitamin D status during puberty in French health male adolescents. *Osteop Int*. 1999;(10):222-225. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F001980050219>.
 4. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*. 2014;39(4):322-350. doi: 10.1111/mbu.12108.
 5. Flores M., Macias N., Lozada A., Sánchez L.M., Díaz E., Barquera S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: a national survey. *Nutrition*. 2013;29(5):802-804. doi: 10.1016/j.nut.2012.12.024.
 6. Zaharova I.N., Maltsev S.V., Bоровик T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vahlova I.V., Shumatova T.A., Romantsova E.B., Romanyuk F.P., Klimov L.YA., Pirojkova N.I., Kolesnikova S.M., Kuryaninova V.A., Vasileva S.V., Mozjuchina M.V., Evseeva E.A. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatriya = Peditria*. 2015;94(1):62-67. (In Russ) Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=344§ion=4189>.
 7. Vakhlova I.V., Zyuzeva N.A. Vitamin D provision and evaluation of use preventive doses of vitamin D among infants. *Prakticheskaya Meditsina = Practical medicine*. (In Russ.). 2017;(5):31-36. Available at: <http://pmarchive.ru/obespechennost-vitaminom-d-i-effektivnost-ego-profilakticheskogo-naznacheniya-u-detej-rannego-vozrasta/>.
 8. Klimov L.Y., Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Arutyunyan T.M., Kasyanova A.N., Anisimov G.S., Abramskaya L.M., Borisova Y.V., Maikova I.D. Vitamin D status in children in the south of Russia in the autumn-winter period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):14-19. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-14-19.
 9. Vitebskaya A.V., Smirnova G.E., Il'in V.A. Vitamin D i pokazateli kal'tsiy-fosfornogo obmena u detey, prozhivayushchikh v sredney polose Rossii, v period maksimal'noy insolyatsii. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;(2):2-6. (In Russ.) Available at: [https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-pokazateli-kaltsiy-fosfornogo-obmena-u-detej-prozhivayushchikh-v-sredney-polose-rossii-v-period-maksimalnoy-insolyatsii](https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-pokazateli-kaltsiy-fosfornogo-obmena-u-detej-prozhivayushchih-v-sredney-polose-rossii-v-period-maksimalnoy-insolyatsii).
 10. Poh B.K., Rojroongwasinkul N., Nguyen B.K.L. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(3):538-548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440689>.
 11. Vidailhet M., Mallet E. Vitamin D in childhood. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983). 2013;42(10):1383-1390. Available at: https://www.researchgate.net/publication/257248628_Vitamin_D_in_childhood.
 12. Åkeson P.K., Lind T., Hernell O., Silfverdal S.A., Öhlund I. Serum Vitamin D Depends Less on Latitude Than on Skin Color and Dietary Intake During Early Winter in Northern Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4):643-649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628439>.
 13. Manios Y., Moschonis G., Hulshof T., Bourhis A.S., Hull G.L.J., Dowling K.G., Kiely M.E., Cashman K.D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality. *Br J Nutr*. 2017;118(7):550-558. doi: 10.1017/S0007114517002422.

References

14. Al Shaikh A.M., Abaalkhail B., Soliman A., Ibrahim M., Khalid, Aseri Yousef M., Al Saleh Qarni A.A., Al Shuaibi A., Al Tamimi W., Abdel Mukhtar M. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Calcium Homeostasis in Saudi Children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016;8(4):461-467. Available at: https://www.researchgate.net/publication/305779092_Prevalence_of_Vitamin_D_Deficiency_and_Calcium_Homeostasis_in_Saudi_Children_and_Adolescents.
15. Al-Raddadi R., Bahijri S., Borai A., Al-Raddadi Z. Prevalence of lifestyle practices that might affect bone health in relation to vitamin D status among female Saudi adolescents. *Nutrition*. 2018;(45):108-113. doi: 10.1016/j.nut.2017.07.015.
16. Ahlawat R., Weinstein T., Pettei M.J. Vitamin D in pediatric gastrointestinal disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017;29(1):122-127. doi: 10.1097/MOP.0000000000000451.
17. Fouda M.A. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2017;23(5):291-295. doi: 10.4103/sjg.SJG_58_17.
18. Plesner J.L., Dahl M., Fonvig C.E., Nielsen T.R.H., Kloppenborg J.T., Pedersen O., Hansen T., Holm J.C. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2018;31(1):53-61. doi: 10.1515/jpem-2017-0246.
19. Saki F., Dabbaghmanesh M.H., Omrani G.R. Bakhshayeshkaram M. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran. *Public Health Nutrition*. 2017;20(10):1851-1856. doi: 10.1017/S1368980015001925.
20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Соловьева Екатерина Александровна, аспирант кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tvort@mail.ru

Лазарева Светлана Игоревна, к.м.н., главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы»; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 55; e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Вилькен Татьяна Юрьевна, главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы»; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 55; e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующая консультативно-диагностическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы»; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 55; e-mail: narine6969@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Ekaterina A. Solov'yeva, Postgraduate student at the Department of Pediatrics named after academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Tat'yana M. Tvorogova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

Svetlana I. Lazareva, Cand. of Sci. (Med), chief doctor, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Children's City Outpatient Clinic No 133 of the Moscow Health Department»; 55, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Tat'yana YU. Vil'ken, chief doctor, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Children's City Outpatient Clinic No 133 of the Moscow Health Department»; 55, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; e-mail: dgp133@zdrav.mos.ru

Narine G. Sugyan, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of Pediatrics at the Department of Pediatrics with a course in polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; head of the Diagnostic and Consulting Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Children's City Outpatient Clinic No 133 of the Moscow Health Department»; 55, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; e-mail: narine6969@mail.ru

Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии

Ю.Л. Мизерницкий^{✉1}, ORCID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

И.М. Мельникова², ORCID 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

¹ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2.

² Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5.

Резюме

В статье представлены данные по этиологии, современным методам диагностики и лечению заболеваний респираторной системы, подробно рассмотрен основной симптом – кашель. Особое внимание уделяется кашлевому гиперчувствительному синдрому, под которым подразумевают кашель, возникающий при отсутствии видимых причин. Кроме этого, отмечена роль анатомо-физиологических особенностей в развитии и характеристиках кашля, особенно у детей раннего возраста. Авторы обращают внимание на сложный механизм возникновения кашля, в развитии которого принимает участие множество систем организма: нервная, иммунная, эндокринная и дыхательная. Рассмотрены основные методы лечения, лекарственные препараты, назначаемые больным с кашлем, разделяющиеся на «antitussive» – противокашлевые и «protussive» – оптимизирующие кашель, комбинированные препараты. Отмечена роль новых комбинированных препаратов, в частности препарата Ренгалин, оказывающего влияние как на центральные, так и периферические звенья кашлевого рефлекса.

Ключевые слова: дети, затяжной и хронический кашель, алгоритмы диагностики и терапии кашля

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58-75. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-58-75.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms

Yuri L. Mizernitskiy^{✉1}, ORCID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Irina M. Melnikova², ORCID 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The article presents data on the etiology, modern methods for diagnosis and treatment of respiratory system diseases and examines in detail cough as the main symptom. Particular attention is paid to hypertussivity, which is defined as a cough that occurs in the absence of obvious reasons. In addition, the emphasize was put on the role of anatomical and physiological features in the development and characteristics of cough, especially in young children. The authors draw attention to the complex mechanism of the cough, which development involves many body systems such as nervous, immune, endocrine and respiratory. The article describes the main treatment methods, drugs prescribed to the patients with cough, which are divided into «antitussive» drugs used as cough suppressants and «protussive» drugs used in situations, in which mobilization of secretions is desired, combined drugs.

The role of new combined drugs, in particular, Rengalin, which affects the central and peripheral links of the cough reflex, was noted.

Keywords: children, persistent and chronic cough, algorithms for diagnosis and treatment of cough

For citing: Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):58-75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-58-75.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель как основной симптом острых и хронических инфекционно-воспалительных, аллергических, а также наследственных и врожденных заболеваний респираторной системы является одной из самых частых причин обращения к врачу¹ [1]. Так, около 80% детей с хроническим кашлем совершают более 5 повторных амбулаторных визитов к врачу с данной жалобой до установления диагноза и назначения эффективной терапии [2].

Кашель, особенно хронический, является причиной значительных финансовых затрат на лечение, которое в большинстве случаев неэффективно, приводит к снижению качества жизни пациентов, нарушая сон, физическую и ментальную активность. Успешное управление кашлем возможно лишь при дифференцированной программе лечения, основанной на точной диагностике и установлении его причины [3, 4].

ДИАГНОСТИКА

Диагностический поиск при кашле, особенно в детском возрасте, нередко представляет трудности, т. к. среди его причин, наряду с респираторными, может выступать множество внелегочных заболеваний, что значительно усложняет диагностику, особенно в условиях оказания первичной врачебной помощи [3–5]. Неслучайно в помощь практическому врачу многими международными и национальными респираторными обществами, в частности АСРР, BTS, CHEST, CICADA, разработаны специальные рекомендации по ведению пациентов с кашлем [5–9]. В настоящее время активно разрабатывается национальный согласительный документ по кашлю – клинические рекомендации Российского педиатрического респираторного общества [3].

Кашель является сложным рефлекторным защитным актом, ключевая роль которого состоит в очищении и восстановлении проходимости дыхательных путей. Данная функция обеспечивается мукоцилиарным клиренсом, в связи с чем редкие кашлевые толчки (до 10–15 раз в день) являются нормой² [10]. На эффективность, а следовательно, и на длительность кашля может оказывать неблагоприятное воздействие целый ряд факторов внешней среды (экспозиция табачного дыма, загрязнение воздуха, высокая аллергенная нагрузка и др.) [11].

Кашель в некоторых случаях может сознательно вызываться и подавляться. В этом процессе основная роль принадлежит высшим отделам ЦНС (кора головного мозга), также важное значение придается функциональному состоянию вегетативной нервной системы (ВНС), что подтверждает глубокую связь между центральными и периферическими механизмами регуляции кашлевого рефлекса [3, 12]. Так, кашель эффективно купируется плацебо, терапевтический эффект которого достигает 85%,

кроме того, он уменьшается или полностью исчезает во время сна и общей анестезии [3, 6].

Кроме того, ряд исследований подтверждает наличие выраженного дисбаланса ВНС в виде активации нейроморального и симпатического отделов регуляции и подавления парасимпатических влияний при некоторых заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся длительным кашлем, что особенно выражено у детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС [13].

В последнее время особое внимание уделяется кашлевому гиперчувствительному синдрому, под которым подразумевают кашель, возникающий при отсутствии видимых причин, рефрактерный к стандартной терапии, сопровождающийся ощущением щекотания, раздражения в горле или за грудиной, охриплостью голоса [12]. Этот термин представляет новую парадигму хронического необъяснимого кашля и подчеркивает роль гиперчувствительности, в основе патогенеза которой лежит развитие невропатии афферентных нервных окончаний при минимальном воздействии химических и/или механических раздражителей, включающих в себя не только аэро-поллютанты, но и респираторные вирусные инфекции, а также различные физиологические процессы, например чрезмерную речевую нагрузку, прием пищи [12, 14].

Следует отметить существенную роль анатомо-физиологических особенностей в развитии и характеристиках кашля, особенно у детей раннего возраста: отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни, склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженную гиперпродукцию и повышенную вязкость слизи, узость дыхательных путей [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

С учетом изложенного кашель – это сложный механизм, в работе которого принимают участие множество систем организма: нервная, иммунная, эндокринная и собственно дыхательная. Нарушение в работе хотя бы одной из них влечет за собой каскад изменений, приводящий к патологическому кашлю.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра относит кашель к рубрикам: R05 «Кашель», R04.2 «Кашель с кровью» и F45.3 «Психогенный кашель». Единой классификации кашля пока не существует. Как правило, его классифицируют по отдельным характеристикам, помогающим установить диагноз.

При оценке кашля необходимо обращать внимание на его клинические особенности: частоту, количество кашлевых толчков, ритм, тембр, характер, интенсивность, периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты, время появления (утренний, дневной, вечерний кашель), положение тела в момент кашля, продолжительность, длительность; наличие факторов, провоцирующих кашель; присутствие других симптомов [15].

При дифференциальной диагностике кашля очень важно различать его временные характеристики [16]. По длительности кашля различают: острый – до 4 недель, затяжной – от 4 до 8 недель, хронический – более 8 недель [14].

¹ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

² Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. Москва: ИД «Медпрактика-М». 2013:120. ISBN 978-5-98803-300-4.

Нередко кашель встречается в качестве изолированного феномена, при этом он не сопровождается какими-либо другими явными клиническими симптомами [17], хотя углубленный диагностический поиск позволяет выявить скрытый синдром бронхиальной обструкции (кашлевой вариант бронхиальной астмы), постинфекционный кашель [3]. Согласно мнению ряда авторов, постинфекционный кашель (ПИК) – это чаще сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты кашель, продолжительностью до 8 недель, при котором не определяется патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки [3].

У части больных причиной длительного кашля может быть латентно персистирующий инфекционный процесс, а также коклюш, клиническая картина которого может быть стертой, особенно у вакцинированных лиц, а также пациентов, получающих антибактериальную терапию^{3,4}.

Нередко причиной кашля длительностью более 4 недель является острое или обострение хронического заболевания ЛОР-органов («синдром постназального затекания слизи»): острый и хронический ринит (аллергический, вазомоторный, медикаментозный), риносинусит, носовые полипы и др. В данном случае будет характерен ночной или утренний после сна кашель, затруднение носового дыхания, наличие выделений из носовых ходов, стекание слизи по задней стенке глотки, а также ее зернистость.

Бронхиальная астма (БА) является одной из ведущих причин затяжного и хронического кашля, при этом следует помнить, что иногда кашель может быть единственным симптомом данного заболевания⁵ [3, 6]. В связи с этим при кашлевом варианте БА, особенно у детей раннего возраста, положительный эффект от эмпирического назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) может явиться важным для подтверждения диагноза [9, 12].

При хроническом кашле с гнойной мокротой необходимо исключить хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких, как приобретенные, так и формирующиеся на основе врожденной и наследственной патологии (облитерирующий бронхолит, гипоплазия, муковисцидоз и др.)⁶.

Среди причин длительного кашля может быть своевременно не диагностированная, несмотря на типичную картину и анамнестические данные, аспирация в дыхательные пути инородного тела [18]. При этом следует иметь в виду, что отсутствие изменений на рентгенограмме легких не может полностью исключить данную патологию.

Менее распространенной, но не менее значимой причиной хронического кашля является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, для которого характерен

битональный, коклюшеподобный кашель, чаще в ночное время, осиплость голоса, признаки хронической интоксикации и соответствующие изменения на рентгенограмме легких⁷.

Одной из причин хронического кашля может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Однако ее роль в развитии длительного кашля у детей до настоящего момента дискуссионна, т. к. имеется мнение о том, что повышение внутрибрюшного давления во время кашля может способствовать забросу желудочного содержимого в пищевод, тем самым кашель будет скорее причиной гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), чем следствием, что требует дальнейшего изучения [19, 20]. К особенностям кашля, обусловленного ГЭР, относят его связь с приемом пищи, с переменой положения тела, отсутствие в ночное время в сочетании с типичными симптомами ГЭРБ (частые срыгивания, снижение массы тела, дисфагия и др.) [15, 21, 22].

Психогенный кашель является диагнозом исключения, чаще наблюдается у девочек старше 5 лет, может сопровождаться гипервентиляцией. Он возникает чаще всего на фоне неблагоприятной обстановки в семье; стрессов, связанных с посещением детского сада, школы и др. Нередко до установления причины кашля пациенты безуспешно и длительно получают неадекватную фармакотерапию [19, 22, 23].

Среди причин длительного кашля могут быть и такие редкие заболевания, как первичные иммунодефициты, заболевания сердечно-сосудистой системы, гельминтозы, эктопия слюнной железы в область языка, гиперсаливация, онкогематологические заболевания и др. [3]. Кроме того, хронический кашель может явиться побочным эффектом от приема некоторых лекарственных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [24].

Анализ патогенетических механизмов, клинических и функциональных особенностей затяжного и хронического кашля в большой группе пациентов 2–17 лет позволил нам (с учетом результатов катамнеза) усовершенствовать алгоритмы его дифференциальной диагностики для своевременного определения направлений дифференцированного лечения (рис. 1, 2) [3, 13].

Всем пациентам с затяжным и хроническим кашлем показано проведение общеклинического лабораторно-инструментального обследования (общий анализ крови; анализ кала на гельминты, простейшие и др.), рентгенография органов грудной клетки; определение уровня общего и специфических IgE в крови и др.; консультации специалистов (пульмонолога, аллерголога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра и др.). При диагностических затруднениях показано обследование в условиях диагностического центра или специализированного отделения стационара.

При затяжном кашле после перенесенной ОРИ без какой-либо другой явной клинической симптоматики

³ Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.) Хронические заболевания легких у детей. Москва: «Практика», 2011:224.

⁴ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

⁵ Чузалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

⁶ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

⁷ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

(рис. 1) может потребоваться период наблюдения (до 8 недель) для того, чтобы решить, нужны ли дальнейшие исследования. Если кашель уменьшается или полностью купируется, то можно предположить его постинфекционный генез. В случае если кашель сохраняется или усиливается, выявляются те или иные «тревожные симптомы», дальнейшее углубленное обследование пациента может потребоваться и раньше указанного срока.

Для своевременной диагностики кашлевого варианта БА у детей с затяжным или хроническим кашлем без другой явной клинической симптоматики, наряду с углубленным клиническим обследованием, при наличии соответствующих медицинских ресурсов может быть показано

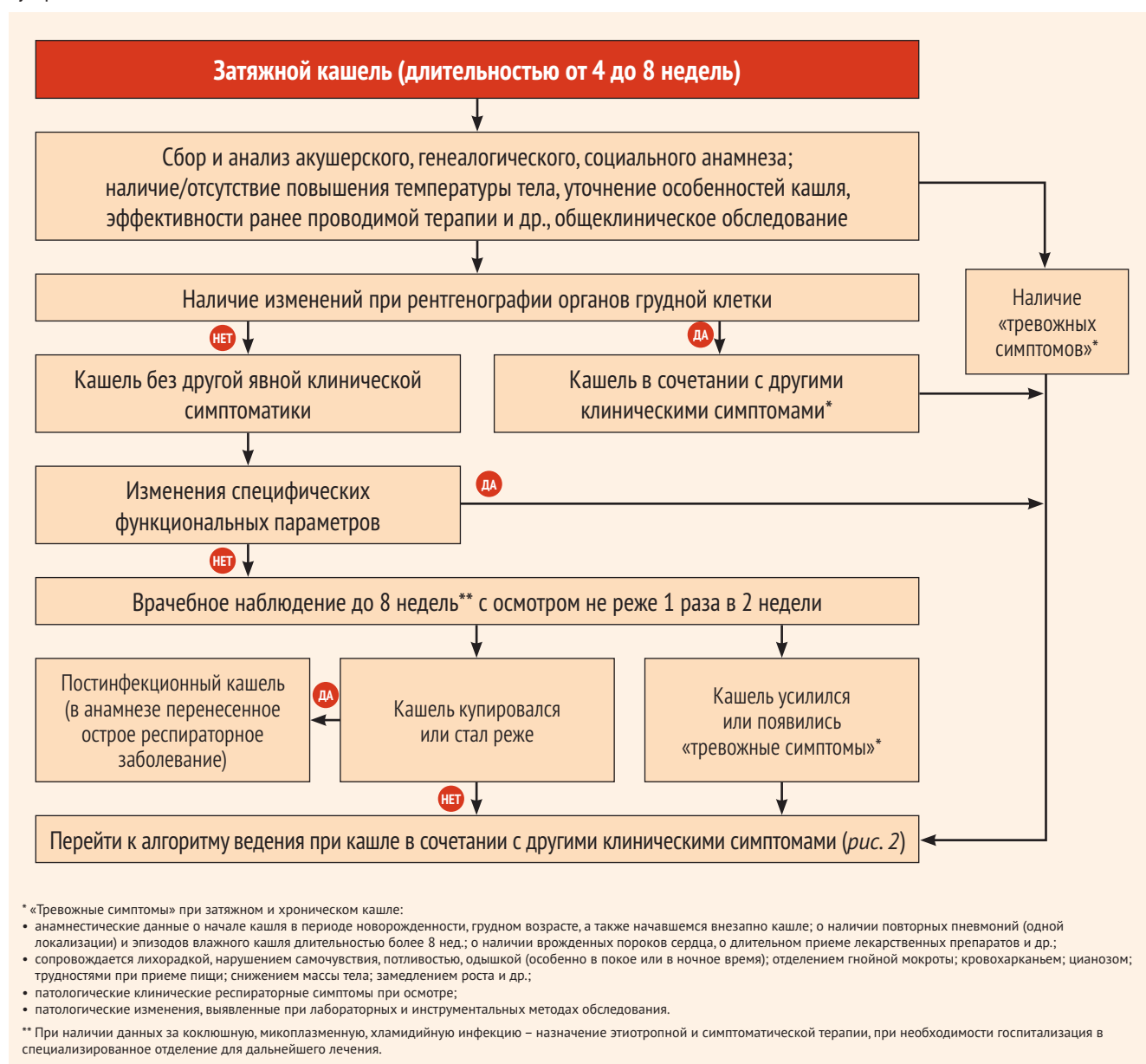
дополнительное исследование специальных функциональных и иных показателей.

При кашле длительностью более 4 недель в сочетании с другими клиническими симптомами и патологическими изменениями при рентгенографии органов грудной клетки необходимо дифференцировать пневмонию; хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, аспирацию в дыхательные пути инородного тела и т.д. (рис. 2).

При отсутствии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки детям с затяжным и хроническим кашлем в сочетании с другими патологическими симпто-

● **Рисунок 1.** Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным кашлем без других явных клинических симптомов у детей

● **Figure 1.** Differential diagnostic algorithm for diseases accompanied by persistent cough without other obvious clinical symptoms in children



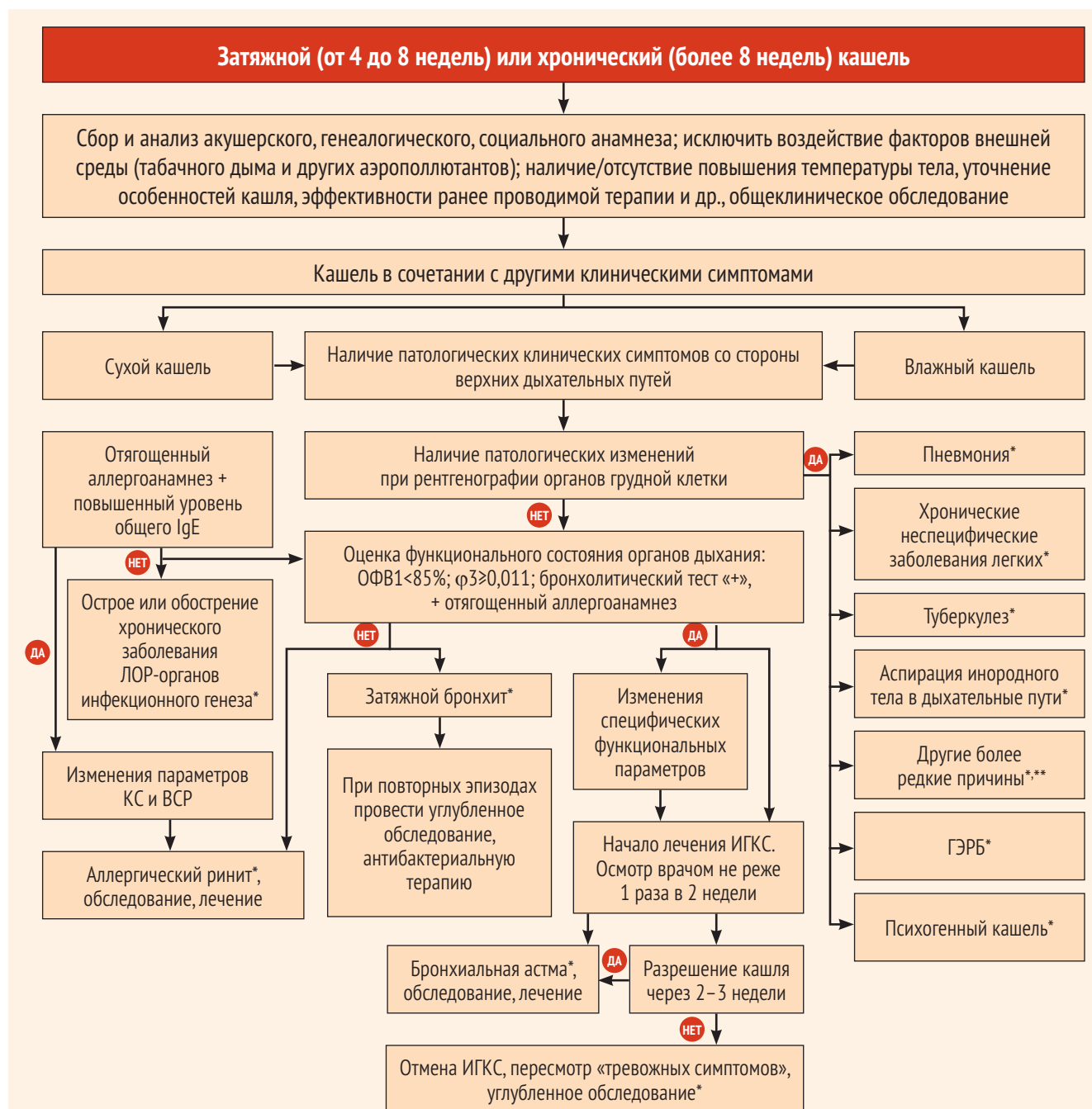
мами со стороны респираторного тракта показано исследование функциональных параметров дыхательной системы: пациентам до 7 лет – при помощи КБФГ, с 7 лет – также и компьютерной спирометрии [25].

При признаках обратимой бронхиальной обструкции по результатам осмотра и оценки функциональных пара-

метров дыхательной системы (ОФВ1<85%; $\varphi 3 \geq 0,011$ усл. ед.; бронхолитический тест «+») в совокупности с отягощенным аллергологическим анамнезом и изменением соответствующих показателей возможно предположить диагноз БА. При отсутствии медицинских ресурсов для дальнейшего обследования врачебной комиссией с обя-

● **Рисунок 2.** Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в сочетании с явной клинической симптоматикой у детей

● **Figure 2.** Differential diagnostic algorithm for diseases accompanied by persistent and chronic cough in combination with obvious clinical symptoms in children



* При необходимости консультации специалистов (пульмонолога, аллерголога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра и др.), обследование и лечение в условиях диагностического центра или специализированного отделения.

** Отогенный кашель, кашель вследствие гиперсаливации, хронической сердечно-сосудистой патологии и др.

зательным участием аллерголога и/или пульмонолога может быть эмпирически назначено лечение (ИГКС от 3 месяцев) с контролем и переоценкой симптомов каждые 2 недели [26–28]. Положительный эффект от лечения будет являться подтверждением наличия аллергического заболевания. В данном случае при неэффективности терапии следует провести углубленное обследование.

При сочетании клинических признаков ОРИ НДП с нормальными значениями функциональных параметров дыхательной системы у ребенка с кашлем более 4 недель можно предполагать затяжное течение бактериального бронхита. В данном случае при соответствующих изменениях лабораторных показателей будет показан курс антибактериальной терапии. При ее неэффективности, а также при повторных эпизодах бронхита с затяжным течением пациенту необходимо провести углубленное обследование.

Для исключения наиболее частых причин затяжного и хронического кашля необходимо продолжить диагностический поиск среди менее распространенных и редких заболеваний, таких как ГЭРБ, психогенный кашель и др. Следует отметить, что при частичном улучшении на фоне назначенного лечения необходима диагностика и последующая терапия сопутствующих причин возникновения кашля.

Разработанные и предложенные нами научно обоснованные алгоритмы дифференциального диагноза при заболеваниях, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, позволяют своевременно определить его причины и целенаправленную патогенетическую терапию заболевания, вызвавшего кашель [13].

ЛЕЧЕНИЕ

В целом лекарственные препараты, назначаемые больным с кашлем, можно подразделить на «antitussive» – противокашлевые и «protussive» – оптимизирующие кашель⁸. То есть среди препаратов с противокашлевым эффектом выделяют собственно противокашлевые средства (центрального и периферического действия); препараты с опосредованным противокашлевым эффектом (бронхорасширяющие, противовоспалительные, противоаллергические, противоотечные и др.); комбинированные препараты.

Собственно противокашлевые средства в педиатрической практике применяются весьма ограниченно: лишь в тех случаях, когда изнуряющий сухой кашель (как правило, в начале ОРИ) мешает ребенку спать [10].

Исходя из широкой педиатрической практики, кашель у детей чаще всего обусловлен инфекционными или аллергическими причинами.

В случае аллергического генеза кашля используют широкий арсенал известных противоаллергических средств, как таблетированных, так и ингаляционных [26, 29].

Муколитическая и отхаркивающая терапия, безусловно, является неременной составляющей в комплексе лечения как острых, так и хронических заболеваний легких [10].

Известно, что комплексная эффективная защита дыхательных путей осуществляется с помощью естественных механизмов (аэродинамическая фильтрация, мукоцилиарный транспорт, кашлевой рефлекс) и факторов неспецифической и специфической противомикробной защиты [10].

Первой реакцией на повреждение дыхательных путей инфекционными, химическими, физическими и другими патогенными факторами является гиперсекреция вязкой бронхиальной слизи, направленная на защиту слизистой оболочки. До определенного момента этот процесс носит защитный, саногенный характер, но после истощения резервных возможностей он превращается в свою противоположность и нарушает мукоцилиарное очищение. Трахеобронхиальный секрет и его удаление из организма клетками реснитчатого эпителия в своей совокупности составляют так называемую единую мукоцилиарную систему, являющуюся первой линией защиты человека от антигенов окружающего мира и определяющую биоценоз дыхательных путей.

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) является одним из важных механизмов защиты органов дыхания и представляет процесс выведения трахеобронхиального секрета, обусловленный колебательными движениями ресничек однослойного мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, трахеи, полости носа. Мокрота – выделяемый при отхаркивании патологически измененный трахеобронхиальный секрет, к которому в носовой части глотки и полости рта обычно примешиваются слюна и секрет слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, добавляются нативная ДНК, F-актин, фрагменты отторгнутых клеток и бактерий. Выведение мокроты обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия и кашлевым рефлексом. При этом дети раннего и дошкольного возраста, как правило, мокроту не отплевывают, а заглатывают.

Таким образом, итогом любого ирритативного, инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов является изменение количества и реологических свойств мокроты (эластичности, вязкости, адгезивности, скручиваемости, текучести), нарушение МЦК и дренажной функции бронхов.

Клиническими проявлениями нарушения МЦК при инфекциях, аллергии и других патологических состояниях являются кашель, отхождение мокроты, наличие сухих и влажных хрипов в легких, одышка. Скопление вязкой слизи в дыхательных путях может само по себе вызвать бронхиальную обструкцию, а в тяжелых случаях привести к развитию ателектазов.

В условиях когда нарушенный МЦК не обеспечивает необходимого дренажа воздухоносных путей, кашель возникает как защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей [30]. Появление кашля должно рассматриваться как неспособность физиологических механизмов защиты обеспечить проходимость респираторного тракта с помощью МЦК. Образование повышенного количества слизи и/или изменение ее качественных характеристик – основной патогенетический фактор формирования кашля.

⁸ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

Назначение муколитической и отхаркивающей терапии призвано облегчить кашель.

Суть различных классификаций этих многочисленных средств, так или иначе, сводится к тому, что среди всех мукоактивных препаратов выделяют либо действующие непосредственно на сам секрет (муколитики прямого действия, влияющие на реологические свойства слизи), либо влияющие на компоненты бронхолегочного аппарата, продуцирующие слизь (муколитики непрямого действия). В то же время многие препараты обладают не каким-то одним механизмом действия, а оказывают в разной степени выраженное разнообразное действие на мукоцилиарную систему: собственно муколитическое, мукокинетическое, секретомоторное, бронхолитическое, мукорегулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное, отхаркивающее, противокашлевое, иммуностимулирующее и т.д. В этой связи наиболее удобной и практичной нам видится предложенная в свое время классификация, выделяющая группы препаратов исходя из преимущественной направленности механизма их действия (табл.) [31]. Жизнь подтвердила ее целесообразность и практическое удобство. Предлагавшиеся позднее разные вариации принципиально ничем не отличались от данной классификации и не привнесли ничего нового. Потому при дальнейшем изложении мы будем отталкиваться именно от этой проверенной временем классификации, включающей следующие классы фармакологических средств:

- I. Мукоактивные препараты, изменяющие свойства геля мокроты. Среди них выделяют препараты прямого (собственно муколитики, включающие тиолики и протеолитические ферменты) и непрямого действия. Среди последних – секретолитики и мукорегуляторы.
- II. Традиционные, собственно отхаркивающие средства (экспекторанты), т. е. лекарственные вещества, влияющие на реологические свойства мокроты и облегчающие ее отделение путем воздействия на золь-слой мокроты. Среди них можно выделить препараты рефлекторного действия, бронхорроики, мукогидратанты, стимуляторы бронхиальных желез.
- III. Комбинированные препараты.

IV. Другие препараты, сопутствующим эффектом которых является определенное воздействие на выработку мокроты и ее реологические свойства.

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Высокой эффективностью среди муколитиков прямого действия обладают *тиолики* – производные цистеина со свободной тиоловой группой⁹ [10, 31]. К данной группе относится широко известный препарат ацетилцистеин (АЦЦ). Разрывая дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, он уменьшает вязкость слизи, способствуя ее разжижению. Препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, т. к. активизирует синтез глутатиона, главной антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления. Выраженная антиоксидантная направленность данного препарата снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, у которых активированы окислительные процессы и снижена антиоксидантная активность [31, 32].

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что N-ацетилцистеин активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при муковисцидозе. N-ацетилцистеин нормализует выработку секрета бокаловидными клетками. В то же время следует учесть, что действие этих муколитиков не зависит от первоначального состояния секрета и, следовательно, они могут сделать секрет излишне жидким. Показано протекторное действие препарата в отношении клеток цилиарного эпителия. Ацетилцистеин активизирует синтез сурфактанта в лимфоидных клетках слизистых дыхательных путей, способствует их функциональному созреванию и повышает детоксикационную активность клеточного аппарата слизистых оболочек [33, 34].

Ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки, уменьшая тем самым бактериальную адгезию

⁹ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

● **Таблица.** Классификация отхаркивающих и муколитических препаратов (по Мизерницкому Ю.Л., 2002) [31]

● **Table.** Classification of expectorants and mucolytics (according to Misernitsky Yu.L., 2002) [31]

I. Муколитические препараты	Прямого действия	Тиолики (ацетилцистеин, эрдостеин)
		Протеолитические ферменты (альфа-ДНКаз, трипсин и др.)
	Непрямого действия	Секретолитики (амброксол, бромгексин)
		Мукорегуляторы (карбоцистеин)
II. Традиционные отхаркивающие средства	Рефлекторного действия (множество препаратов растительного происхождения)	
	Бронхорроики (летучие бальзамы)	
	Мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез (бикарбонат натрия, калия йодид, аммония хлорид и др.)	
III. Комбинированные препараты (Аскорил, Коделак Бронхо с чабрецом, Риниколд Бронхо, Стоптуссин и др.)		
IV. Другие средства, имеющие своим сопутствующим эффектом муколитическое действие		

при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов. Вместе с тем отмечено, что при длительном приеме ацетилцистеина может подавляться мукоцилиарный транспорт, продукция лизоцима и секреторного IgA [30].

Ацетилцистеин проявляет свойства сильного комплексона, т. е. обладает хелатирующей активностью, препарат может использоваться в качестве антидота при передозировке ацетоаминофена (парацетамол).

Ацетилцистеин чаще назначают внутрь, т. к. он хорошо всасывается, и быстро достигаются эффективные концентрации препарата в легких. В хирургической и эндоскопической практике ацетилцистеин используют и эндотрахеально, путем медленных инстилляций, и при необходимости парентерально – внутримышечно и внутривенно. При проведении бронхоскопии возможно использование 10%-ного раствора ацетилцистеина по 25 мл, парентерально применяют 3%-ный раствор. Действие препарата начинается уже через 30–60 минут и продолжается до 4 часов [35]. Длительность курса зависит от характера и течения заболевания и составляет при острых бронхитах и трахеобронхитах от 3 до 14 дней, при хронических заболеваниях – 2–3 недели. Его муколитическое действие проявляется уже с 1-го дня лечения и к 3-му дню достигает максимума.

Показаниями к назначению ацетилцистеина являются острые, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой мокротой. Чаще всего это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др. [36]. Лечение следует начинать с небольших доз, т. к. эффект больших бывает непредсказуем и может привести к выраженной гиперсекреции¹⁰.

При одновременном применении с антибиотиками ацетилцистеин существенно повышает их концентрацию в бронхиальном секрете, что достоверно повышает эффективность эрадикации возбудителей. В этом плане хорошо себя зарекомендовал тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, представляющий собой комбинацию антибиотика тиамфеникола и муколитика ацетилцистеина [37].

Действие этого комбинированного препарата обусловлено компонентами, входящими в его состав. Препарат оказывает одновременно антибактериальное и отхаркивающее действие. После всасывания тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат расщепляется на ацетилцистеин и тиамфеникол. Тиамфеникол является производным хлорамфеникола, механизм его действия связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococ-*

cus pyogenes, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грам-отрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*). Ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотика тиамфеникола в ткани легких и угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Данный препарат находит свое эффективное применение при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей в соответствующих клинических ситуациях (внутрь, парентерально и ингаляционно).

В результате многоцентрового рандомизированного исследования было показано, что ацетилцистеин не влияет на противовирусный иммунитет, но в 3 раза снижает частоту манифестных форм ОРВИ, уменьшает выраженность как респираторных, так и общих симптомов. Он оказался единственным независимым фактором, воздействующим на интенсивность бактериальной обсемененности бронхиального дерева^{11,12}. Возможно, это является еще одним механизмом, благодаря которому ацетилцистеин уменьшает частоту возникновений респираторных заболеваний у детей при профилактическом его назначении в осенне-зимний период.

Большой осторожности требует назначение ацетилцистеина детям с перинатальным повреждением ЦНС, угнетением кашлевого рефлекса. Увеличение объема мокроты может приводить к «заболачиванию» легких и аспирации.

Рекомендуется избегать высоких доз и продолжительного приема ацетилцистеина¹³. Следует с осторожностью назначать ацетилцистеин пациентам с бронхообструктивным синдромом, бронхиальной астмой, т. к. в 30% случаев отмечается усиление бронхоспазма.

Ацетилцистеин при одновременном приеме уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов и тетрациклина, поэтому их следует принимать не ранее чем через 2 часа после его приема внутрь.

Протеолитические ферменты – мукоактивные препараты прямого действия, непосредственно воздействующие на секрет путем расщепления пептидных связей в молекуле белка, а также разрушения высокомолекулярных продуктов распада белков (полипептидов) или нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), чем уменьшают как вязкость, так и эластичность мокроты [32, 38, 39]. Эндобронхиально в ингаляциях и внутримышечно (трипсин, химотрипсин, РНКаза) эти препараты сейчас в пульмонологической практике не применяются, т. к. провоцируют бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции, могут способствовать усилению деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците α1-антитрипсина, развитию фиброзных изменений в легких. Исключение составляет рекомбинантная альфа-ДНКаза (дорназа альфа), которая представляет генно-инженерный вариант природного фермента человека, расщепляющего внеклеточную дезоксирибонуклеазу (ДНК),

¹¹ Муковисцидоз (под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю.). Москва: Медпрактика-М. 2014: 672.

¹² Флуимуцил. Монография. 2001 Брессо (Милан), Италия. Zambon. 2002:56.

¹³ Респираторная медицина: руководство /под ред. А.Г. Чучалина: в 2 т. - Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2007;1:797.

¹⁰ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

вырабатываемую поджелудочной железой и другими тканями. Внеклеточная ДНК высвобождается из разрушающихся нейтрофилов и содержится в высоких концентрациях в вязкой гнойной мокроте у больных муковисцидозом. In vitro показано, что альфа-ДНКазы вызывают гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижает ее вязкоэластические свойства [40]. Рекомбинантная альфа-ДНКазы в ингаляциях с успехом применяется у больных муковисцидозом. Препарат Пульмозим представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы-1. Установлены немуколитические свойства препарата дорназа альфа – противовоспалительное и антибактериальное действие¹⁴ [40, 41]. С 1992 г. проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности этого рекомбинантного фермента у взрослых и детей, больных муковисцидозом [42–44]. Препарат рекомендован для длительного (в течение нескольких месяцев или лет) лечения больных муковисцидозом, а также больным в период обострения других гнойных заболеваний легких, в т. ч. при первичной цилиарной дискинезии [45–47]. Ограничивает широкое применение препарата его высокая стоимость.

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Секретолитики

Секретолитик бромгексин, производное алкалоида вазицина, обладает муколитическим, мукокинетическим и отхаркивающим действием. Муколитический эффект бромгексина связан с деполимеризацией кислых полисахаридов отделяемого и стимуляцией секреторных клеток слизистой оболочки бронхов, вырабатывающих секрет, содержащий нейтральные полисахариды. В результате деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон происходит уменьшение вязкости мокроты. Период полувыведения из плазмы бромгексина составляет 6,5 часа [10]. При применении в течение недели бромгексин снижает вязкость мокроты в 50 раз по сравнению с исходным уровнем. Препарат оказывает также слабое противокашлевое действие. Фармакокинетика бромгексина дозозависима, что необходимо учитывать при его назначении. При многократном применении он может кумулироваться [48]. Практически все исследователи отмечают более слабый фармакологический эффект бромгексина по сравнению с амброксолом, являющимся активным метаболитом бромгексина. Применяют бромгексин при острых и хронических бронхитах, пневмонии, хронических бронхообструктивных заболеваниях.

Секретолитический препарат амброксол относится к мукоактивным препаратам нового поколения. Амброксол является активным метаболитом бромгексина и превосходит его по силе действия. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (бромгексина – лишь 20%). После перорального приема амброксола его действие начинается через 30 мин и продолжается 6–12 часов [49].

В педиатрической практике применяется широкий ряд различных лекарственных форм: таблетки, пастилки, ретард-капсулы, сироп, растворы для ингаляций, для приема внутрь, для инъекций и эндобронхиального введения. Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета [50].

Имеются данные о том, что амброксол увеличивает содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая его синтез и секрецию альвеолярными пневмоцитами 2-го типа. Оказывая положительное влияние на сурфактант, амброксол опосредованно повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) обеспечивает муколитический эффект. Имеются также указания на стимуляцию синтеза сурфактанта у плода, если амброксол принимала мать, однако еще требуется продолжение исследований в этом направлении на основе доказательной медицины [47].

Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола [10]. Данный препарат способен ингибировать высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток. В ходе исследования показано, что амброксол способен уменьшать выброс гистамина из тучных клеток под воздействием различных иммунных и неиммунных стимулов, тем самым влияя на реакцию гиперчувствительности немедленного типа. Воздействуя на базофилы, моноциты и нейтрофилы, амброксол влияет на позднюю фазу воспаления, в т. ч. и в тканях за пределами легких. В базофилах амброксол ингибирует не только высвобождение гистамина, но и образование ИЛ-1 и ИЛ-3 [51, 52]. Воздействуя на гранулоциты, препарат способен уменьшать образование в них супероксид-аниона и лейкотриена В₄. В аналогичных исследованиях показано, что амброксол способен уменьшать продукцию мононуклеарными клетками ФНО-α, ИЛ-2, интерферона-гамма и, кроме того, ингибировать активацию фосфолипазы А₂.

Амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких [53].

В отечественной и зарубежной литературе имеется множество публикаций, посвященных высокой терапевтической эффективности амброксола у взрослых и у детей при острых и хронических болезнях органов дыхания, включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Препарат можно использовать у детей любого возраста, даже у недоношенных [10, 54].

В то же время имеются данные двойного слепого рандомизированного исследования канадских ученых об отсутствии клинической эффективности амброксола (в сравнении с плацебо) при хроническом бронхите [55].

Амброксол и бромгексин противопоказаны при судорожном синдроме.

¹⁴ Флуимуцил. Монография. 2001 Бреcco (Милан), Италия. Zambon. 2002:56.

Мукорегуляторы

К мукоактивным препаратам непрямого действия относят также мукорегуляторы, действующие непосредственно на железистую клетку и нормализующие ее секреторную функцию независимо от исходного патологического состояния. Мукорегуляторы положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия. Наиболее известным препаратом этой группы является карбоцистеин и его производные [10, 56].

Карбоцистеин был синтезирован в 1930 г., а с 1960 г. применяется в качестве мукорегулятора при респираторных заболеваниях. Карбоцистеин воздействует на сиаловую трансферазу – фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и тем самым нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных муцинов бронхиального секрета; влияет на гелевую фазу мокроты, разрывая дисульфидные мостики гликопротеинов, что приводит к разжижению патологически вязкого секрета [10, 57]. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток. Под действием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, редукция количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах и, как следствие, уменьшается выработка слизи, активизируется деятельность реснитчатого эпителия, что ускоряет мукоцилиарный клиренс и способствует более быстрому купированию воспаления [58]. Последнее достигается тем, что карбоцистеин обладает противовоспалительной активностью, как прямой (кинин-ингибирующая активность сиаломуцинов), так и непрямой (улучшение капиллярной перфузии, микроциркуляции).

Анализ современных данных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [59]. Данный препарат способствует уменьшению миграции провоспалительных клеток в дыхательные пути, восстановлению поврежденного эндотелия и связанной с этим кашлевой чувствительности. В результате экспериментального исследования было доказано, что препараты карбоцистеина обладают защитным эффектом при оксидантном стрессе, снижая активность воспаления, вызванного активными формами кислорода [44]. В результате сравнительной оценки различных методов отхаркивающей терапии у больных с бронхиальной астмой было установлено, что после курса карбоцистеина кашлевой порог по данным функционального теста с капсаицином имел достоверно более высокий уровень, чем после лечения амброксолом или плацебо [59]. Карбоцистеин ингибирует прилипание патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериального обсеменения респираторного тракта. Карбоцистеин изменяет поверхностную структуру *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к снижению его фиксации на клетках респираторного эпителия [60]. В ходе исследования было выявлено, что под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение адгезивных свойств эпителия верхних дыхательных путей, т. е. снижается количество захваченных клетками возбудителей, что,

по мнению авторов, может способствовать снижению частоты респираторных инфекций. Было доказано, что при одновременном применении карбоцистеина и амоксициллина при обострении хронического бронхита содержание антибиотика в бронхиальном секрете у больных существенно увеличивается. Как показали японские ученые, карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках дыхательных путей человека [56]. Он оказывает влияние на воспалительный процесс в респираторном тракте при вирусной инфекции путем уменьшения выработки ИЛ-6, ИЛ-8, растворимых форм молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) [56]. Имеются данные об устойчивом повышении уровня секреторного IgA на фоне приема карбоцистеина, сохраняющемся длительное время после окончания лечения [61, 62]. В то же время карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении.

Положительным свойством карбоцистеинов является эффект последствия, а негативным – плохая растворимость в воде, кислая pH и неудовлетворительные органолептические свойства, что потребовало разработки адаптированных лекарственных форм [10].

При лечении карбоцистеином (в сравнении с амброксолом) у детей достоверно уменьшалась средняя продолжительность бронхообструктивного синдрома и кашля, а также длительность госпитализации [63].

При исследовании местного иммунитета у часто и длительно болеющих детей в динамике терапии карбоцистеином было убедительно показано, что уровень sIgA в слюне увеличился в 4 раза и оставался высоким в течение года у половины из числа этих детей [61].

В значительной мере от негативных свойств карбоцистеина избавлена лизиновая соль карбоцистеина (ЛКЦ). Она хорошо водорастворима, что обеспечивает быстрое и полное всасывание, а также способствует нейтрализации кислотности (с pH = 3 до pH = 6,8), что существенно сокращает риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, лизиновая соль карбоцистеина характеризуется быстрым фармакодинамическим действием. ЛКЦ в короткие сроки приводит к нормализации количества, состава и реологических свойств секрета, способствует положительным сдвигам функциональных параметров, улучшает общее состояние больного¹⁵ [62]. Быстрота воздействия позволяет использовать этот мукорегулятор при острых формах воспалительных заболеваний респираторного тракта для максимального ограничения или предотвращения гиперсекреторных нарушений. При острой воспалительной патологии курс лечения обычно составляет 5–6 дней. Аналогичный с карбоцистеином синергизм лизиновой соли с антибиотиками значительно увеличивает процент эрадикации бактерий и способствует более быстрому выздоровлению^{16,17}. Хорошая переносимость ЛКЦ, возможность однократного его назначения в сутки обе-

¹⁵ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. Москва, Алтус. 1999; 70.

спечивает хороший комплаенс и делает возможным и безопасным длительное лечение, что с учетом эффекта последствия особенно оптимально и важно при хронической патологии [31]. Нормализация вязкости и эластичности секрета, мукоцилиарного транспорта сохраняется в течение 8–13 дней после окончания 4-дневного курса лечения ЛКЦ¹⁸. В связи с этим при хронических бронхолегочных заболеваниях рекомендуется длительный прием данного препарата по описанной схеме [64].

Результаты проведенного нами многоцентрового исследования показали более высокую клиническую эффективность ЛКЦ в качестве мукорегулирующего средства по сравнению с муколитиком (ацетилцистеин) у детей с острыми и повторными респираторными инфекциями нижних дыхательных путей, а также с обострением бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести на фоне ОРИ¹⁹.

В целом мукорегуляторы являются наиболее современными мукоактивными препаратами и выводят их в линейку наиболее востребованных при лечении хронической и рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей.

ТРАДИЦИОННЫЕ ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Традиционные отхаркивающие средства продолжают широко использоваться в педиатрической практике. Среди них наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения. Они, как известно, многокомпонентны, и фармакокинетика их мало изучена.

Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой группе относятся препараты термопсиса, душицы, чабреца, мать-и-мачехи, синюхи, багульника, подорожника, фиалки трехцветной, корней ипекакуаны, солодки, истода, алтея, сосновые почки, плоды аниса, терпингидрат, эфирные масла и др. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет активации гастропульмонального рефлекса, усиления перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [10, 65].

Ряд растительных препаратов (тимьян, роснянка, термопсис, ипекакуана и др.) оказывают также прямое действие на секреторные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая при этом секрецию слизи и увеличивая ее объем. Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (каждые 2–4

часа) в комбинации с обильным питьем. Ряд лекарственных средств рефлекторного действия оказывает также резорбтивный эффект: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты [66].

Использование отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии [16]. Весьма эффективно их сочетание с секретолитиками и мукорегуляторами.

В настоящее время в России фитопрепараты в структуре всех лекарственных средств, используемых в практической медицине, составляют 30–40% [67]. Известно, что растения обладают более широким спектром действия и по сравнению с синтетическими лекарственными средствами действуют мягче, легче переносятся детьми. Однако им свойственны противопоказания, как и при назначении других лекарственных препаратов.

Отметим, что лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что может привести к значительному нарушению дренажной функции легких. Кроме того, избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров при лечении препаратами растительного происхождения в раннем возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС). Растительные препараты противопоказаны пациентам с поллинозом, с отягощенным аллергоанамнезом, т. к. могут вызвать аллергические реакции и/или усилить имеющиеся аллергические проявления. Отметим также, что отхаркивающие средства рефлекторного действия противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом.

Среди современных растительных отхаркивающих средств большой практический интерес представляют препараты плюща²⁰ [68], в частности официальный стандартизованный препарат проспан, содержащий сухой экстракт листьев лекарственного плюща (*hedera helix*), известного с глубокой древности. Сапонины гедеракозид С и его производное альфа-гедерин, содержащиеся в плюще, не только обладают выраженным отхаркивающим и муколитическим (секретолитическим) действием, но и при концентрации альфа-гедерина свыше 400 ммоль/мл проявляется его бронхолитический и спазмолитический терапевтический эффект²¹ [68].

Механизм действия проспана обусловлен присутствием в его составе α -гедерина, который обладает свойством повышать активность β_2 -адренорецепторов, увеличивать уровень цАМФ и секрецию сурфактанта альвеолоцитами II типа, снижать вязкость мокроты, а также уровень ионов кальция в мышечных клетках бронхов, расслабляя их и

¹⁸ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

¹⁹ Ярошук Л.Б. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность. Сб. Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины. Киев. 2007:19–22.

²⁰ Сорока Н.Д., Кречмар Е.А., Орлова Е.А., Мизерницкий Ю.Л. Мукоактивная терапия и ее особенности при различных бронхолегочных заболеваниях у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2012. Вып.12: 136–145.

²¹ Там же.

увеличивая просвет. В результате Проспан обеспечивает мягкий и комплексный терапевтический эффект²² [68, 69]. Высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость сухого экстракта листьев лекарственного плюща подтверждены многочисленными мультицентровыми клиническими исследованиями, результаты которых коррелируют между собой, несмотря на то, что исследования проводились в разное время и на разных континентах, в т. ч. в России²³. Всеми исследователями отмечается, что препарат хорошо переносится, применяется с первых дней жизни, выпускается как в сиропе, так и в каплях и саше. Обладает доказанным секретолитическим, отхаркивающим и бронхоспазмолитическим действием, в связи с чем высокоэффективен в лечении кашля у детей с острым бронхитом и острым обструктивным бронхитом²⁴ [70, 71].

Следует отметить, что в отличие от многих других фитопрепаратов Проспан является хорошо стандартизованным лекарственным средством, применяемым у больных любого возраста уже более полувека. По заключению Комитета по растительным лекарственным препаратам (НМРС) Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) Проспан отвечает всем требованиям «хорошо изученного лекарственного препарата с доказанной эффективностью».

Особое место в ряду растительных средств также занимает гвайфенезин, являющийся сложным глицериновым эфиром гваякола. Основой для производства гвайфенезина в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева. Использование гвайфенезина в терапии началось в конце XIX в., когда была обнаружена его антисептическая эффективность, а в качестве экспекторанта препарат стал применяться с 1952 г. Гвайфенезин обладает одновременно отхаркивающим и муколитическим свойствами. Действие препарата заключается в холинергической стимуляции бронхиальных желез подслизистого слоя, вырабатывающих нейтральные полисахариды, деполимеризации кислых мукополисахаридов. В результате этого снижается вязкость и увеличивается объем мокроты, активируется мукоцилиарный клиренс, что облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Кроме того, гвайфенезин обладает анксиолитическим (противотревожным) действием, уменьшает психогенное напряжение с вегетативной симптоматикой (сердцебиение, одышка, бессонница, головные боли). В связи с тем, что гвайфенезин обладает способностью увеличивать водный компонент в бронхиальном секрете, т. е. проявлять разжижающий эффект, он противопоказан при влажном кашле с обильно отделяемой мокротой [31]. В силу вышеописанных свойств и комплексного действия гвайфенезин довольно популярен и входит в состав целого ряда комбинированных

препаратов. В то же время необходимость комбинации гвайфенезина как средства, увеличивающего объем мокроты, с препаратами, подавляющими кашель (например, комбинация с декстрометорфаном), является предметом дискуссий, т. к. может привести к мукостазу [47].

К отхаркивающим препаратам резорбтивного действия (стимуляторы бронхиальных желез) относят йодистые препараты (йодиды калия, натрия), аммония хлорид. Однако их применение, наиболее эффективное при хронических воспалительных процессах, имеет ряд ограничений и в последнее время не столь популярно. Йодистые препараты следует с осторожностью использовать при патологии щитовидной железы, в остром периоде заболевания при наличии бронхореи [10].

Мукогидратанты способствуют гидратации секрета и тем самым разжижают мокроту. Гидратирующий эффект оказывают увлажняющие ингаляции, щелочное питье. На сегодня хорошо себя зарекомендовал физиологический раствор 0,9%-ного хлорида натрия. Наряду с этим, в форме ингаляций также применяются гипертонические (3–7%) растворы хлорида натрия [71, 72]. Гипертонический раствор хлорида натрия увеличивает жидкую часть бронхиального секрета, уменьшает отек стенок дыхательных путей вследствие поглощения воды из слизистой оболочки и подслизистого слоя, увеличивает реологические свойства мокроты, стимулирует биение ресничек путем освобождения простагландина Е2, что улучшает мукоцилиарный клиренс. Доказано, что назначение 5%-ного раствора хлорида натрия детям дошкольного возраста с острыми эпизодами свистящего дыхания достоверно уменьшало длительность пребывания и объем лечения в отделении интенсивной терапии. Однако данные об эффективности гипертонических солевых растворов, в частности при муковисцидозе, пока противоречивы [72, 73]. Имеются данные о том, что ингаляции 5%-ного раствора глюкозы способствуют восстановлению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия при бронхиальной астме. Но доказательных исследований в этом направлении недостаточно.

К **бронхорроикам** относят различного рода летучие бальзамы, содержащие природные пинены, терпены, фенольные производные. Их эффекты обусловлены неспецифическим раздражением слизистой оболочки, явлением гиперосмолярности, увеличивающим трансэпителиальную секрецию воды^{25,26}. Применение жгучих, сильно раздражающих веществ в детском возрасте требует известной осторожности, а при аллергических заболеваниях – и вовсе опасно [16].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Перспективным направлением современной мукоактивной терапии представляется применение *комбинированных лекарственных средств*, одновременно воздействующих на различные механизмы воспаления и кашля.

²² Сорока Н.Д., Кречмар Е.А., Орлова Е.А., Мизерницкий Ю.Л. Мукоактивная терапия и ее особенности при различных бронхолегочных заболеваниях у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2012. Вып.12: 136–145.

²³ Там же.

²⁴ Там же.

²⁵ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

²⁶ Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. Москва, Алтус. 1999; 70.

Такое сочетание в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс, избавлять от комплекса патологических симптомов, позволяет уменьшить количество применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов и одновременно повышать комплаентность терапии²⁷ [73, 74].

Аптечная сеть предлагает широкий выбор комбинированных препаратов, однако следует иметь в виду, что их назначение требует индивидуального подхода, а сочетания лекарственных средств в них не всегда рациональны [10, 31]. Нередко, наряду с муколитиком или отхаркивающим препаратом, они включают противокашлевые (Стоптуссин, Гексапневмин, Лорейн), бронхолитические (Солутан, Аскорил, Риниколд Бронхо), жаропонижающие, антигистаминные и/или антибактериальные средства. Часто эти препараты противопоказаны детям раннего возраста.

Существуют различные комбинации препаратов, одним из примеров удачного сочетания компонентов является широко используемый комбинированный препарат, в состав которого входит муколитик бромгексин, отхаркивающий препарат гвайфенезин, бронхолитик сальбутамол, а также ментол (рацементол)²⁸ [10, 75], что позволяет с успехом применять препарат в амбулаторной практике при ОРВИ, в т. ч. при легкой бронхиальной обструкции.

В ряде случаев оправданно использование комбинированных препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса и оказывающих модулирующее действие на кашель [37]. Комбинированные препараты сокращают длительность изнуряющего кашля, быстрее переводят его в продуктивный, что значительно повышает эффективность лечения.

Новой альтернативой в подходах к терапии кашля разного генеза является использование *комбинированных препаратов*, в частности препарата Ренгалин [75–77]. Активными компонентами препарата являются технологически обработанные поликлональные аффинно очищенные антитела к брадикинину (анти-В), гистамину (анти-Н) и морфину (анти-М).

Препарат оказывает влияние на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, изменяя взаимодействие эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами, участвующими в формировании кашля. Действие анти-М «разрывает» рефлекторную дугу кашля, понижает порог возбуждения ирритантных рецепторов, что приводит к противокашлевому эффекту. Кроме того, противокашлевой эффект развивается путем модификации гистамин- и брадикинин-зависимой активации рецепторов, уменьшая возбудимость «кашлевого центра» в продолговатом мозге. Анти-В и анти-Н, вследствие воздействия на различные механизмы кашлевого рефлекса, способствуют уменьшению отека, воспаления, спазма

гладкой мускулатуры дыхательных путей, улучшают легочный клиренс, т. е. обладают протуссивными, иными словами, оптимизирующими кашель эффектами. В отличие от наркотических анальгетиков Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости, не обладает снотворным действием. Препарат разрешен к применению у детей начиная с 3-летнего возраста. Выполненное нами в 2012 г. первое в России исследование препарата Ренгалин при лечении сухого кашля у детей в возрасте от 3 до 10 лет с острыми респираторными инфекциями (острые ринофарингиты, ларинготрахеиты, трахеиты) в условиях поликлиники убедило в его клинической эффективности и безопасности [75, 76]. Дальнейшие клинические наблюдения в педиатрической амбулаторной практике подтвердили сделанные нами выводы [77].

ВЫВОД

Следует иметь в виду, что при лечении кашля у детей используются также методы ингаляционной терапии. В виде ингаляций могут использоваться препараты амброксола, Проспан и некоторые другие [10]. Небулайзерная терапия способствует увлажнению дыхательных путей, при наличии бронхиальной обструкции может служить для доставки бета₂-агонистов и суспензии будесонида [29].

Лечебная физкультура (ЛФК) и кинезитерапия являются важными компонентами лечения, направленными на стимуляцию отхождения мокроты при наличии густого вязкого секрета, особенно у больных с хронической бронхолегочной патологией²⁹ [10, 22].

К дополнительным способам, повышающим эффективность муколитической терапии, следует отнести методы воздействия естественных и преформированных физических факторов, т. е. *методы физиотерапии*.

К числу немедикаментозных методов, которые могут быть использованы для повышения эффективности в т. ч. муколитической терапии, относятся такие специальные методы, как точечный массаж, иглорефлексотерапия, лазерная акупунктура и пр.

Дополнительные методы терапии кашля, направленные на улучшение мукоцилиарного клиренса, разжижение и удаление мокроты, эффективный дренаж трахеобронхиального дерева, безусловно, способствуют усилению эффектов фармакологического лечения при острых и хронических заболеваниях органов дыхания у детей. Однако включению их в комплекс терапии должен предшествовать тщательный дифференциальный диагноз причин кашля, учет конкретной клинической ситуации, индивидуальных особенностей больного и известных противопоказаний [78].



Поступила / Received 10.11.2018
Отрецензирована / Review 29.08.2019
Принята в печать / Accepted 05.09.2019

²⁷ Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Грязина О.В. Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия аллергических болезней у детей». Вопросы современной педиатрии. 2002;1(Прил.1):45.

²⁸ Там же.

²⁹ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

- Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(4):907-913. doi: 10.21037/jtd.2017.03.53.
- Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F., Sheffield J.K., Stathis S.L., Chang A.B. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008;134:303-309. doi: 10.1378/chest.07-2236.
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия*. 2018;97(2):8-18. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W., Kim J.H., Park S.Y., Yoo K.H., Park D.A., Koo H.K., Kim Y.H., Jeong I., Kim J.H., Kim D.K., Kim S.K., Kim Y.H., Park J., Choi E.Y., Jung K.S., Kim H.J. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(1):14-21. doi: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
- Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S., Louis Landau, Mazzone S., Newcombe P., Asperen P. Van, Vertigan A.E. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Medical Journal of Australia*. 2010;192(5):265-271. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x.
- Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel. *Report. Chest*. 2014;146(4):885-889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
- Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Birring S.S., Chung K.F., Dipcinigaitis P.V., Kastelik J.A., McGarvey L.P., Smith J.A., Tatar M., Widdicombe J. ERS guidelines on the assessment of cough. *European Respiratory Journal*. 2007;29(6):1256-1276. doi: 10.1183/09031936.00101006.
- Usta G.B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respiratory Journal*. 2014;8(3):330-337. doi: 10.1111/crj.12076.
- Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Рошина А.К., Кузнецов А.Ю., Мирзоев Т.Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *РМЖ*. 2015;23(3):169-173. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/
- Crotty A.L.E., Shin S., Hwang J.H. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review. *Chest*. 2015;148(5):1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
- Чикина С.Ю., Белевский А.С. Кашель: новая концепция и новые возможности терапии. *Практическая пульмонология*. 2016;2:64-70. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_27187211_69855935.pdf.
- Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:260-283. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
- Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Y.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrya = Pediatra*. 2018;97(2):8-18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A. H. Changing the paradigm for cough: does cough hyper-sensitivity aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
- Симонова О.И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(3):34-42. doi: 10.15690/vsp.v11i3.294.
- Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*. 2008;3:60-66. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226/>
- Yilmaz O., Bakirtas A., Ertoz Karagol H.I. et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest*. 2014;145(6):1279-1285. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2348>.
- Панякина М.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013;4:78-81. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/downloads/ru/030042-46682013417>.
- Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;58(3):154-161. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detey>.
- Pirogowicz I., Patyk M., Popecki P., Rudnicki J., Gojny L., Pokorski M. Lung Function in Patients with Gastro-Esophageal Reflux Disease and Respiratory Symptoms. In: Pokorski M. (eds). *Neurobiology of Respiration. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013;788:161-166. doi:10.1007/978-94-007-6627-3_24.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А., Корниенко Е.А., Мызин А.В., Герасимова Н.В., Моисеев А.Б., Нижевич А.А., Печуров Д.В., Семин С.Г., Ситникова Е.А., Дублина Е.С., Хавкин А.И., Щербаков П.Л., Эрде С.И. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Детская больница*. 2014;(1):54-61. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_21345809_90768411.pdf.
- Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F., Gupta S., Langendam M., Staiano A., Thapar N., Tipnis N., Tabbers M. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(4):498-547. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Григорьева Е.А. Клинические аспекты затяжного и хронического кашля психогенного генеза у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2017;(5):40-45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29381367>.
- Milazzo L., Cattaneo D., Cheli S., Ferraris L., Colella E., Clementi E., Gervasoni C. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: a common undefined predisposing factor? *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):743-745. doi: 10.1007/s00228-012-1397-0.
- Лерхендорф Ю.А., Лукина О.Ф., Петренец Т.Н., Делягин В.М. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме. *Практическая медицина*. 2017;2(103):134-137. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_29044753_38921182.pdf.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е издание, переработанное и дополненное. Москва: Оригинал-макет. 2017:160. Режим доступа: http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf.
- Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A., Garcia-Marcos L., Hedlin G., Henderson J., Kuehni C. E., Merkus P.J.F.M., Pedersen S., Valiulis A., Wennergren G., Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *European Respiratory Journal*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
- Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J., Morris J., Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-762. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69285-4.
- Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике. *РМЖ*. 2001;(5):189-196. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Ispolzyovanie_nebulayzerov_v_klinicheskoy_praktike/
- Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176-1193. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716385>.
- Мельникова И.Ю., Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающая и муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Практическая медицина*. 2014;85(9):76-81. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/otkarkivayushhaya-i-mukoliticheskaya-terapiya-pri-ostroy-i-xronicheskix-bronxologichnyx-zabolevaniyax-u-detey/>
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56(2):45-50. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_16375660_92836587.pdf.
- Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C. P., Marks G. B., Belousova E. G., Xuan W., Bye P.T.P. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:229-240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
- Sandberg K., Fellman V., Stigson L., Thiringer K., Hjalmarson O. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2004;86:275-279. doi:10.1159/000080089.
- Великова Э.Р. О возможности применения ацетилцистеина в терапевтической практике. *РМЖ. Болезни дыхательных путей*. 2010;18(7):425-428. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/O_vozmozhnostiya_primeneniya_acetilcisteina_v_terapevticheskoy_praktike/
- Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. *Педиатрическая Фармакология*. 2006;3(4):50-

55. Режим доступа: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/581>.
37. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Роль комбинированной муколитической терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. *Медицинский совет*. 2019;(11):56-59. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-56-59.
38. Гембицкая Т.Е., Ковалева Л.Ф. Нарушения мукоцилиарного клиренса у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(10):31-34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21951209>.
39. Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002;295:1487. doi: 10.1126/science.295.5559.1487.
40. Robinson P. Dornase alfa in early CF lung disease. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34:237-241. doi.org/10.1002/ppul.10136.
41. Selimovic A., Saracevic E., Mujicic E., Dizdarevic A. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in a child. *Med Arh*. 2006;60(1):68-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425540>.
42. Симонова О.И. Особенности применения дорназы альфа и кинезитерапии у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):73-78. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_20297665_11609170.pdf.
43. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Корнеева Т.Ю. Оценка эффективности современной муколитической терапии у детей, больных муковисцидозом (двухлетний опыт применения дорназы альфа). *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):102-106. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1058#>.
44. Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
45. Волков И.К. Перспективы применения дорназы альфа в детской респираторной медицине. *Пульмонология*. 2011;(5):97-102. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-97-102.
46. Романенко Н.И., Кондюрина Е.Г., Султанова И.В. и др. Опыт длительного применения муколитического препарата дорназы альфа в центре диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом г. Новосибирска. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(2):56-58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/opyt-dlitelnogo-primeneniya-mukoliticheskogo-preparata-dornazy-alfa-v-tsentre-diagnosticsi-lecheniya-reabilitatsii-i-mediko-sotsialnoy>.
47. Rubin B.K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care*. 2007;52(7):859-865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594730>.
48. Самсыгина Г.А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии. *Педиатрия*. 2005;5:85-91. Режим доступа: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/276/2005_5_1684.pdf.
49. Гепне Н.А., Снегоцкая М.М. Место мукоурегуляторов в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. *Фарматека*. 2004;17:35-39. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5823>.
50. Зыков К.А. Перспективы применения амброксола в пульмонологии. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(3):36-38. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21858408>.
51. Gibbs B.F. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):919-927. doi: 10.1177/039463200902200407.
52. Pfeifer S., Zissel G., Kienst K., Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Res*. 1997;2(3):129-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9113503>.
53. Заплатников А.Л., Глухарева Н.С., Кароид Н.В., Мингалимова А.А., Дмитриева Ю.А. Муколитическая терапия в комплексном лечении детей с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания. *Consilium Medicum Ukraina*. 2011;(15):4-8. Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/82/652/>.
54. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *American Family Physician*. 2012;86(2):153-159. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/0715/p153.html>.
55. Guyatt G.H., Townsend M., Kazim F., Newhouse M.T. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*. 1987;92(4):618-620. doi: 10.1378/chest.92.4.618.
56. Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):19-23. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22.
57. Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H., Kubo H., Kuwano K., Arai H., Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology*. 2009;14(7):1027-1034. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01594.x.
58. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. *РМЖ*. 2007;15(5):357-360. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/.
59. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C., Nobata K., Myou S., Kurashima K., Michishita Y., Takegoshi T. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):504-510. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01788.x.
60. Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M., Terao Y., Kawabata S. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. *J Med Microbiol*. 2012;61(1):101-108. doi: 10.1099/jmm.0.033688-0.
61. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Приложение Consilium Medicum*. 2007;1:53-56. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/07_01/53.shtml.
62. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):693-703. doi: 10.1517/14656560902758345.
63. Баясинская Г.Л., Тимаков Е.Ю. Опыт применения препарата флуитек при лечении острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(4):45-49. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_15254218_69100625.pdf.
64. Brandolini L., Allegretti M., Berdini V., Cervellera M.N., Mascagni P., Rinaldi M., Melillo G., Ghezzi P., Mengozzi M., Bertini R. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw*. 2003;14(1):20-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12799210>.
65. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожагарлова Б.Ц., Логиновская Я.В., Козлова Л.А. Клиническая эффективность лизинового соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):69-74. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_17010545_11745126.pdf.
66. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61-68. doi: 10.1159/000089719.
67. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрин Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(4):128-131. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_11666047_60084969.pdf.
68. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет*. 2019;(11):82-88. doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
69. Мизерницкий Ю.Л. Эффективность и безопасность сухого экстракта плюща (Проспан®) в терапии бронхитов у детей (по результатам наблюдательного исследования ProSpiro). *Педиатрия*. 2019;98(2):119-126. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126.
70. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Захарова И.Н., Юркин И.Я. Эффективность и переносимость препарата проспан при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей (по результатам многоцентрового исследования). *Педиатрия*. 2007;86(5):88-93. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/286/2007_5_1954.pdf.
71. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Medica*. 1997;63(2):125-129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
72. Sarrell E.M., Tal G., Witzling M., Someck E., Houri S., Cohen H.A., Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002;122:2015-2020. doi: 10.1378/chest.122.6.2015.
73. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):35-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463808>.
74. Зайцев А.А., Синопольников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;(10):80-86. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-10-2008/ratsionalnaya_farmakoterapiya_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infektsiy/.
75. Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Муратазаева О.А., Кузнецов Г.Б., Равшанова Л.С., Романовская Ж.А., Хмелькова И.И., Воронина О.Б., Рубцова Т.П. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних

- дыхательных путей. *Педиатрия*. 2012;91(5):79-85. Режим доступа: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3511.pdf.
76. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Медицинский совет. Пульмонология*. 2016;(15):67-71. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.
 77. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Доровская Н.Л. Альтернативный метод противокашлевой терапии у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(2):68-72. doi: 10.20953/1817-7646-2019-2-68-72.
 78. Геппе Н.А., Спаский А.А. Результаты Всероссийской наблюдательной программы изучения применения Ренгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ). *Терапия*. 2018;(3):134-143. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/36230>.
 79. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):23-30. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-23-30.
-
- ## References
1. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(4):907-913. doi: 10.21037/jtd.2017.03.53.
 2. Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F., Sheffield J.K., Stathis S.L., Chang A.B. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008;134:303-309. doi: 10.1378/chest.07-2236.
 3. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Y.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrria*. 2018;97(2):8-18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
 4. Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W., Kim J.H., Park S.Y., Yoo K.H., Park D.A., Koo H.K., Kim Y.H., Jeong I., Kim J.H., Kim D.K., Kim S.K., Kim Y.H., Park J., Choi E.Y., Jung K.S., Kim H.J. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(1):14-21. doi: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
 5. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S., Louis Landau, Mazzone S., Newcombe P., Asperen P. Van, Vertigan A.E. CICA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Medical Journal of Australia*. 2010;192(5):265-271. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x.
 6. Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel. *Report. Chest*. 2014;146(4):885-889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
 7. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Birring S.S., Chung K.F., Dipinigitis P.V., Kastelik J.A., McGarvey L.P., Smith J.A., Tatar M., Widdicombe J. ERS guidelines on the assessment of cough. *European Respiratory Journal*. 2007;29(6):1256-1276. doi: 10.1183/09031936.00101006.
 8. Usta G.B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respiratory Journal*. 2014;8(3):330-337. doi: 10.1111/crj.12076.
 9. Blokhin B.M., Lobushkova I.P., Roshchina A.K., Kuznetsov A.Yu., Mirzoev T.K.H. Diagnosis, management and treatment for cough in children. *RMJ = Russian Medical Journal*. 2015;23(3):169-173. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/pediatrria/Diagnostika_taktika_i_meto_dy_lecheniya_kashlya_u_detey/
 10. Crotty A.L.E., Shin S., Hwang J.H. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review. *Chest*. 2015;148(5):1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
 11. Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Cough: New Conception and New Therapy. *Russian Pulmonology*. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/eli-brary_27187211_69855935.pdf.
 12. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:260-283. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
 13. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Y.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrria*. 2018;97(2):8-18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
 14. Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A. H. Changing the paradigm for cough: does «cough hypersensitivity» aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
 15. Simonova O.I. Cough in children: peculiarities of pathogenesis and treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(3):34-42. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i3.294.
 16. Tatochenko V.K. Differential diagnosis and treatment of cough in children. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2008;3:60-66. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226/>
 17. Yilmaz O., Bakirtas A., Ertoz Karagol H.I. et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest*. 2014;145(6):1279-1285. doi: 10.1378/chest.13-2348.
 18. Panyakina M.A. Post-infectious cough: modern view on pathogenesis and treatment options. *Vestnik Otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;4:78-81. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/downloads/rv/030042-46682013417>
 19. Kazachkov M. Etiology and differential diagnosis of chronic cough in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;58(3):154-161. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detey>
 20. Pirogowicz I., Patyk M., Popecki P., Rudnicki J., Gojny L., Pokorski M. Lung Function in Patients with Gastro-Esophageal Reflux Disease and Respiratory Symptoms. In: Pokorski M. (eds). *Neurobiology of Respiration. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013;788:161-166. doi:10.1007/978-94-007-6627-3_24.
 21. Privorotskiy V.F., Luppova N.E., Bel'mer S.V., Apenchenko Yu.S., Basalaeva N.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kamalova A.A., Kornienko E.A., Myzin A.V., Gerasimova N.V., Moiseev A.B., Nizhevich A.A., Pechukurov D.V., Semin S.G., Sitnikova E.A., Dublina E.S., Khavkin A.I., Shcherbakov P.L., Erdes S.I. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guideline. *Detskaya Bol'nitsa = Children Hospital*. 2014;1(55):54-61. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/eli-brary_21345809_90768411.pdf.
 22. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F., Gupta S., Langendam M., Staiano A., Thapar N., Tipnis N., Tabbers M. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(4):498-547. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
 23. Udaltsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Grigoreva E.A. Clinical aspects of persistent and chronic cough of psychogenic origin in children. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal = Ural Medical Journal*. 2017;5(149):40-45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29381367>.
 24. Milazzo L., Cattaneo D., Cheli S., Ferraris L., Colella E., Clementi E., Gervasoni C. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: a common undefined predisposing factor? *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):743-745. doi: 10.1007/s00228-012-1397-0.
 25. Lerkhendof Yu.A., Lukina O.F., Petrenets T.N., Delyagin V.M. Bronchophonography in children aged 2 to 7 years old with bronchial obstructive syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2017;2(103):134-137. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_29044753_38921182.pdf.
 26. National program: Bronchial asthma in children. Strategy for asthma management and prevention. 5th edition updated and revised. Moscow: Original-maket; 2017.160 p. (In Russ.) Available at: http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf.
 27. Brand R.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A., Garcia-Marcos L., Hedlin G., Henderson J., Kuehni C. E., Merkus P.J.F.M., Pedersen S., Valiulis A., Wennergren G., Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *European Respiratory Journal*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
 28. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J., Morris J., Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-762. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69285-4.

29. Avdeev S.N. Use of nebulizers in clinical practice. *RMJ = Russian Medical Journal*. 2001;(5):189 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Ispolyzovanie_nebulayzerov_v_klinicheskoy_praktike/
30. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176-1193. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716385>.
31. Mel'nikova I.Yu., Mizernitskiy Yu.L. Expectorant and mucolytic therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in children. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2014;85(9):76-81. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/otkarkivayushhaya-i-mukoliticheskaya-terapiya-pri-ostryx-i-xronicheskix-bronxologochnyx-zabolevaniyax-u-detej/>
32. Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Batozhargalova B.Ts., Loginevskaya Ya.V. Modern principles of mucolytic therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(2):45-50. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_16375660_92836587.pdf.
33. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C. P., Marks G. B., Belousova E. G., Xuan W., Bye P.T.P. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:229-240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
34. Sandberg K., Fellman V., Stigson L., Thiringer K., Hjalmarson O. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2004;86:275-279. doi.org/10.1159/000080089.
35. Velikova E.R. Prospects for the use of acetylcysteine in therapeutic practice. *RMJ. Bolezni Dykhatel'nykh Putey. Otorinolaringologiya. = Russian Medical Journal. Respiratory Diseases. Otorhinolaryngology*. 2010;18(7). (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/O_vozmoghnostyah_primeneniya_acetilcisteina_v_terapecticheskoy_praktike/
36. Tolstova V., Kapranov N. cystic fibrosis: present day aspects of diagnostics and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2006;3(4):50-55. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/581>.
37. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M. Role of combination mucolytic therapy in infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract in children. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2019;11:56-59. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-56-59.
38. Gembitskaya T.E., Kovaleva L.F. Disorders of mucociliary clearance in patients with chronic respiratory diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha = Outpatient Physician Reference*. 2009;(10):31-34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21951209>.
39. Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002;295:1487. doi: 10.1126/science.295.5559.1487.
40. Robinson P. Dornase alfa in early CF lung disease. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34:237-241. doi: 10.1002/ppul.10136.
41. Selimovic A., Saracevic E., Mujicic E., Dizdarevic A. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in a child. *Med Arh*. 2006;60(1):68-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425540>.
42. Simonova O.I. Special warnings and precautions for use of dornase alpha and kinesitherapy in children with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2013;10(4):73-78. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_20297665_11609170.pdf.
43. Pavlinova E., Mingairova A., Safonova T., Korneyeva T. Estimation of the modern mucolytic therapy efficacy in children, suffering from mucoviscidosis (two year experience of dornase alfa application). *Current Pediatrics*. 2007;6(2):102-106. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1058>.
44. Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
45. Volkov I.K. Prospects for the use of dornase alfa in pediatric respiratory medicine. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2011;(5):97-102. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-97-102.
46. Romanenko N.I., Kondyurina E.G., Sultanova I.V. et al. Experience of prolonged use of mucolytic dornase alpha at the center for diagnosis, treatment, rehabilitation and medical and social adaptation of patients with cystic fibrosis in Novosibirsk. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Issues of modern pediatrics*. 2006;5(2):56-58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/opyt-dlitelnogo-primeneniya-mukoliticheskogo-preparata-dornazy-alfa-v-tsentre-diagnostiki-lecheniya-reabilitatsii-i-mediko-sotsialnoy>.
47. Rubin B.K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care*. 2007;52(7):859-865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594730>.
48. Samsygina G.A. Prolonged cough in children: causes, pathogenesis and principles of therapy. *Pediatriya = Pediatrics*. 2005;5:85-91. (In Russ.) Available at: http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/276/2005_5_1684.pdf.
49. Geppe N.A., Snegotskaya M.N. Role of mucoregulators in treating bronchopulmonary diseases in children. *Farmateka = Pharmateca*. 2004;17:35-39. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5823>.
50. Zykov K.A. Prospects for the use of ambroxol in pulmonology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha = Outpatient Physician Reference*. 2009;(3):36-38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21858408>.
51. Gibbs B.F. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):919-927. doi: 10.1177/039463200902200407.
52. Pfeifer S., Zissel G., Kienst K., Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Res*. 1997;2(3):129-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9113503>.
53. Zaplatnikov A.L., Glukhareva N.S., Karoid N.V., Mingalimova A.A., Dmitrieva Yu.A. Mucolytic agents in the combination therapy of children with acute infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract. *Consilium Medicum Ukraina*. 2011;(15):4-8. (In Russ.) Available at: <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/82/652/>
54. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *American Family Physician*. 2012;86(2):153-159. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/0715/p153.html>.
55. Guyatt G.H., Townsend M., Kazim F., Newhouse M.T. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*. 1987;92(4):618-620. doi: 10.1378/chest.92.4.618.
56. Mizernitskiy Y.L. Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):19-22. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22.
57. Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H., Kubo H., Kuwano K., Arai H., Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology*. 2009;14(7):1027-1034. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01594.x.
58. Novikov Yu.K. Respiratory epithelial clearance as the main lung defense mechanism. *RMJ = Russian Medical Journal*. 2007;15(5):357-360. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Mukociliarnyy_transport_kak_ osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/
59. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C., Nobata K., Myou S., Kurashima K., Michishita Y., Takegoshi T. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):504-510. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01788.x.
60. Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M., Terao Y., Kawabata S. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. *J Med Microbiol*. 2012;61(1):101-108. doi: 10.1099/jmm.0.033688-0.
61. Mizernitskiy Yu.L., Ermakova I.N. Modern mucocactive agents in the therapy of acute respiratory infections in children. *Pediatriya. Prilozhenie Consilium medicum = Pediatrics. Consilium Medicum Supplement*. 2007;1:53-56. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/07_01/53.shtml.
62. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):693-703. doi: 10.1517/14656560902758343.
63. Balyasinskaya G.L., Timakov E.Yu. Experience of using Flutitec in treatment of acute obstructive bronchitis in young children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(4):45-49. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_15254218_69100625.pdf.
64. Brandolini L., Allegretti M., Berdini V., Cervellera M.N., Mascagni P., Rinaldi M., Melillo G., Ghezzi P., Mengozzi M., Bertini R. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw*. 2003;14(1):20-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12799210>.
65. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Batozhargalova B.Ts., Loginevskaya Ya.V., Kozlova L.A. Clinical efficacy of carbocysteine lysine salt therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii = Issues of Practical Pediatrics*. 2011;6(5):69-74. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_17010545_11745126.pdf.

66. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61-68. doi: 10.1159/000089719.
67. Privolova T.E., Shadrin S.A., Shadrina E.M. New herbal preparations in the treatment of cough in children of younger age range with acute respiratory diseases. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*. 2007;6(4):128-131. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_11666047_60084969.pdf.
68. Mizernitskiy Yu.L., Sulaymanov Sh.A. Modern combined herbal preparations in the pulmonology practice. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2019;11:82-88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
69. Mizernitskiy Yu.L. Efficacy and safety of dry ivy extract (Prospan®) in the treatment of bronchitis in children (based on the results of observational ProSpiro study). *Pediatrriya = Pediatrics*. 2019;98(2):119-126. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126.
70. Ovsyannikova E.M., Korovina N.A., Zakharova I.N., Yurkiv I.Ya. Efficacy and tolerance of Prospan in the treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract in children (based on the multicenter study results). *Pediatrriya = Pediatrics*. 2007;86(5):88-93. (In Russ.) Available at: https://pediatrriajournal.ru/files/upload/mags/286/2007_5_1954.pdf.
71. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from Hedera helix. *Planta Medica*. 1997;63(2):125-129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
72. Sarrell E.M., Tal G., Witzling M., Someck E., Hourri S., Cohen H.A., Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002;122:2015-2020. doi: 10.1378/chest.122.6.2015.
73. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):35-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463808>.
74. Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Rational pharmacotherapy for acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum*. 2008;10:80-86. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-10-2008/ratsionalnaya_farmakoterapiya_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infektsiy/
75. Zaitseva S.V., Lokshina E.E., Zaitseva O.V., Muratazaeva O.A., Kuznetsov G.B., Ravshanova L.S., Romanovskaya Zh.A., Khmelkova I.I., Voronina O. B., Rubtsova T.P. Rational choice for treatment of dry cough in children with acute diseases of the lower respiratory tract. *Pediatrriya = Pediatrics*. 2012;91(5):79-85. (In Russ.) Available at: http://pediatrriajournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3511.pdf.
76. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M. A modern paradigm for managing patients with cough. *Meditsinskiy Sovet. Pul'monologiya = Medical Council. Pulmonology*. 2016;15:67-71. (In Russ.)doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.
77. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Dorovskaya N.L. Antitussive therapy alternatives in children with acute respiratory infections. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii = Issues of Practical Pediatrics*. 2019;14(2):68-72. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-2-68-72.
78. Geppe N.A., Spasskiy A.A. Results of the All-Russian Non-Interventional Observational Program for the Study of Rengalin in the Outpatient Management of Cough (REAL). *Terapiya = Therapy*. 2018;3:134-143. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36230>.
79. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M. Differentiated mucolytic therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):23-30. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-23-30.

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделением отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: imyar@mail.ru

Information about the authors:

Yuriy L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Head of Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Autonomous Subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Paediatrics», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Head of Children's Research Center for Pulmonology of the Russian Healthcare Ministry; email: yulmiz@mail.ru

Irina M. Melnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: imyar@mail.ru

О роли топических препаратов в терапии острого среднего отита у детей

Д.А. Тулупов✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Е.П. Карпова, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

О.Г. Наумов, ORCID: 0000-0002-8243-8385, e-mail: olegnaumov.68@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье представлен обзор современных подходов в диагностике и лечении острых средних отитов у детей. На основании существующих клинических рекомендаций перечислены показания к системной антибактериальной терапии и тимпаноцентезу, описан принятый в России алгоритм антибактериальной терапии. Отдельно рассмотрена роль различных лекарственных препаратов в виде ушных капель для местного лечения острых средних отитов у детей. Представлен один клинический случай, иллюстрирующий возможности местных обезболивающих средств в терапии острого среднего отита.

Ключевые слова: острый средний отит, дети, ушные капли, феназон

Для цитирования: Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Наумов О.Г. О роли топических препаратов в терапии острого среднего отита у детей. *Медицинский совет*. 2019;(17):76-80. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-76-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the role of topical drugs in the treatment of acute otitis media in children

Denis A. Tulupov✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

Oleg G. Naumov, ORCID: 0000-0002-8243-8385, e-mail: olegnaumov.68@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Abstract

The article presents an overview of modern approaches to diagnosis and treatment of acute otitis media in children. On the basis of the existing clinical recommendations the indications for systemic antibacterial therapy and tympanocentesis are listed, the algorithm of antibacterial therapy accepted in Russia is described. The role of various drugs in the form of ear drops for local treatment of acute otitis media in children is considered separately. One clinical case is presented, illustrating the capabilities of local anesthetics in the treatment of acute otitis media.

Keywords: acute otitis media, children, ear drops, phenazone

For citation: Tulupov D.A., Karpova E.P., Naumov O.G. On the role of topical drugs in the treatment of acute otitis media in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):76-80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-76-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО) является самым частым осложнением острой респираторной вирусной инфекции у детей младше 6 лет и одной из основных причин назначения антибактериальных препаратов [1, 2]. Известно, что более 90% детей переносят ОСО в первые 5 лет жизни. В 20–30% случаев ОСО имеет тенденцию к рецидивирующему течению, вызывая значительные медицинские, социальные и экономические проблемы. По Российской Федерации предварительные расчеты показывают, что в возрастной группе детей до 5 лет заболевание «ОСО» ежегодно является причиной более 6,1 млн обращений к врачу-педиатру, из которых около 2,4 млн вызовов врача-педиатра на дом, а также 5,3 млн обращений к врачу-ото-

риноларингологу. По оценкам Р.С. Козлова и соавт., сделанным в 2013 г., в год родители затрачивают около 1,7 млрд руб. личных средств на покупку лекарственных препаратов для лечения ОСО. Выплаты по больничным листам обходятся государству ориентировочно в 1,2 млрд руб. [3].

ОСО является нозологической формой, в этиологии которой бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже – *Moraxella catarrhalis*) играют значительную роль [4, 5]. Доля ОСО, вызванных вирусами, составляет около 10% [5]. При этом не существует строгого соответствия этиологии ОСО клинической картине заболевания, однако следует отметить, что пневмококковый ОСО обычно протекает тяжелее, чаще приводит к развитию осложнений и не склонен к саморазрешению [5].

Ключевые симптомы в диагностике ОСО у детей старше 2 лет – это остро начавшаяся боль в ухе (оталгия) на фоне воспалительных изменений барабанной перепонки (гиперемия, выбухание, снижение подвижности при отоскопии), гноетечение из уха (оторея) при исключении воспаления кожи наружного слухового прохода. Симптомы общей интоксикации (лихорадка, общее недомогание) отмечаются далеко не у всех пациентов с ОСО [2, 5, 6]. Незначительные отоскопические изменения (сохранение подвижности барабанной перепонки при отоскопии, умеренная краевая гиперемия) без жалоб на ушную боль в подавляющем большинстве случаев можно классифицировать как тубарную дисфункцию, что не требует рассмотрения вопроса о назначении системной антибактериальной терапии [2]. У детей раннего возраста диагностика ОСО крайне затруднена. Основным обоснованием для постановки диагноза у детей раннего возраста являются отоскопические изменения, в первую очередь выбухание барабанной перепонки, и поведенческие реакции (беспокойство ребенка, нарушение приема пищи, дергание и трение уха ребенком при одностороннем процессе). При этом нередко диагноз у детей раннего возраста «ОСО» диагностируется уже при наличии отореи [5, 6].

Вспомогательную роль в диагностике ОСО имеет акустическая тимпанометрия, позволяющая определить наличие жидкости в полости среднего уха с точностью до 90%. Практическое значение при первичном осмотре пациента с ОСО данный метод исследования имеет в комбинации с обычной отоскопией при невозможности проведения отоскопии [5]. Большую ценность тимпанометрия имеет как метод объективной оценки состояния среднего уха после перенесенного ОСО [2].

В лечении ОСО у детей любой врач сразу должен дать ответ на 3 основных вопроса: определение показаний к системной антибактериальной терапии, определение показаний к тимпаноцентезу (парацентезу или мириготомии) и обеспечение пациента адекватной анальгезией.

Клинический полиморфизм течения ОСО у детей обуславливает отказ от поголовного проведения антибактериальной терапии. Приблизительно 75% случаев ОСО, вызванного *Moraxella catarrhalis*, и до 50% случаев, вызванных *Haemophilus influenzae*, проходят самостоятельно, без антимикробной терапии. Серьезные системные осложнения ОСО (мастоидит, бактериальный менингит, абсцесс мозга, бактериемия и т. п.) возникают редко, менее чем у 1% пациентов [7]. Поэтому в настоящее время большинство практических рекомендаций для врачей предлагают выжидательную тактику как основу для ведения детей с ОСО: назначение антибактериальной терапии строго по показаниям, применение симптоматической терапии (анальгетиков) и динамическое наблюдение за состоянием пациента в течение 48 ч. Подобная тактика позволяет снизить частоту нерационального применения антибиотиков и предупредить возникновение и распространение антибиотикорезистентности [4–7].

Согласно национальным российским клиническим рекомендациям, показаниями к назначению системной антибактериальной терапии при ОСО являются возраст

пациента младше 2 лет, наличие отореи, затяжное (сохранение симптомов более 72 часов) и рецидивирующее (наличие в анамнезе 4 и более эпизодов ОСО в течение последнего года) течение ОСО, наличие в качестве сопутствующей патологии иммунодефицитных состояний [5].

Препаратом I линии для лечения ОСО является амоксициллин. При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев или при отсутствии эффекта от приема амоксициллина или тяжелом течении заболевания назначаются препараты II линии терапии. Основным альтернативным антибиотиком (препаратом II линии) при ОСО должен быть амоксициллин/клавуланат (в дозе 45–90 мг/кг/сут по амоксициллину). В случае тяжелого течения или при неудаче первого курса лечения целесообразно рассмотреть возможность применения парентерального цефалоспорино III поколения – цефтриаксона (75 мг/кг/сут). Макролидные антибиотики в связи с быстрым ростом резистентности к ним стрептококков являются препаратами III линии и назначаются лишь при наличии аллергии к пенициллинам [4].

Капли в ухо с антибиотиками при целой барабанной перепонке эффекта не дают. При наличии перфорации большинство препаратов в педиатрической практике противопоказаны (за исключением ушных капель на основе раствора рифамицина и тиамфеникола), так как основным действующим веществом является антибиотик аминогликозидного ряда, обладающий ототоксическим действием, либо может содержаться лидокаин. У пациентов старше 12 лет при перфоративной форме среднего отита возможно применение ушных капель на основе фторхинолоновых антибиотиков (ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина). Однако эндоуральное применение растворов антибиотиков не имеет убедительной доказательной базы эффективности и не может являться полноценной заменой системной антибактериальной терапии [2, 8].

В лечение детей с ОСО важную роль играет такая процедура, проводимая оториноларингологами, как тимпаноцентез (парацентез или мириготомия). Тимпаноцентез показан при выраженной клинической симптоматике (боль в ухе, повышение температуры тела) и значимых изменениях в отоскопической картине (выбухание барабанной перепонки, гиперемия с выраженной инфильтрацией барабанной перепонки). Еще одним показанием к тимпаноцентезу является «стертая» клиническая картина ОСО, сохраняющаяся более 3 дней, а также ухудшение состояния пациента (несмотря на проводимую антибиотикотерапию) и нарастание показателей маркеров воспаления [2, 5]. С учетом того, что однократное правильное выполнение данной процедуры не несет отдаленных негативных последствий для пациента, а имеющиеся данные говорят о значительной пользе данной процедуры на фоне антибактериальной терапии (сокращение клинических проявлений ОСО и уменьшение риска формирования экссудативного среднего отита впоследствии), оториноларингологам рекомендуется широкое использование тимпаноцентеза в лечении детей с тяжелым и/или затяжным течением ОСО [9].

В отличие от антибактериальной терапии, проводимой строго по показаниям, всем пациентам с ОСО требуется проведение адекватной анальгезии. При наличии оталгии на

момент первичного осмотра именно купирование ушной боли (оталгии) является первоочередной задачей и врача общей практики, и врача-оториноларинголога. Чаще всего для купирования ушной боли используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), разрешенные в педиатрической практике [6, 10]. Ограничением к применению системных анальгетиков могут служить риски развития целого спектра нежелательных явлений, возникновение которых увеличивается при необходимости повторного приема НПВС. К наиболее частым нежелательным явлениям от приема нестероидных противовоспалительных препаратов относят аллергические реакции (особенно на сиропы), агранулоцитоз (реже нейтропения, анемия и тромбоцитопения), НПВС-гастропатия [11]. Относительно слабой стороной оральных форм анальгетиков является скорость наступления терапевтического эффекта (от 60 до 90 минут), что весьма существенно при наличии у ребенка ушной боли. В связи с этим в педиатрической практике широкое применение в симптоматическом лечении оталгии получили ушные капли, содержащие растворы анальгетиков, позволяющие минимизировать риск развития системных нежелательных явлений. Второе преимущество топических анальгетиков – это быстрое достижение обезболивающего эффекта (в течение нескольких минут), что обусловлено наличием в составе местных анестетиков (лидокаина или бензокаина) [12]. Большинство зарубежных публикаций, посвященных проблеме лечения ОСО у детей, рассматривают ушные капли с анестетиками как дополнительный метод анальгезии и рекомендуют использовать их в комбинации с оральными формами ибупрофена и парацетамола [6, 9, 10]. Российские клинические рекомендации рассматривают топические препараты (ушные капли) для анальгезии при ОСО как метод, равнозначный применению системных НПВС. Так, на доперфоративной стадии острого воспаления среднего уха рекомендовано применять в качестве местной анальгезирующей терапии ушные капли, содержащие неопиодный анальгетик-антипиретик феназон и лидокаин (уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств II) [5].

В России зарегистрирован лекарственный препарат Отипакс®, включающий комбинацию лидокаина и феназона (регистрационный номер П N011568/01, производитель BIOCDEX, Франция). Отипакс® разрешен к применению с грудного возраста, беременным и кормящим женщинам при остром среднем отите в доперфоративной стадии. Действие лидокаина обеспечивает достижение быстрого местного обезболивающего эффекта, а феназон уменьшает воспалительные явления барабанной перепонки.

В литературе опубликовано несколько клинических исследований, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность комбинированных ушных капель (местный анестетик + нестероидное противовоспалительное средство) в качестве монотерапии симптоматического лечения оталгии. В исследовании К.И. Григорьева и соавт. (2000) был продемонстрирован эффект от применения ушных капель на основе феназона и лидокаина (препарат Отипакс®) в лечении ОСО у 38 детей в возрасте 1–12 лет. Препарат назначали в качестве монотерапии по 4 капли 2–3 раза в

сутки, в более тяжелых случаях – в составе комплексной терапии с антибиотиками. По данным наблюдения, разовое применение препарата Отипакс® при всей выраженной положительной динамике заболевания давало более или менее кратковременный эффект и не приводило к полному исчезновению симптомов болезни, что требовало курсового применения препарата. Но на фоне продолжения лечения отмечали исчезновение болей, которые купировались в течение 1–3 суток вплоть до легкого недомогания. У всех больных ликвидировались отоскопические изменения к 3–7-му дню наблюдения [13]. В работе В.С. Минасяна и соавт., выполненной в 2004 г., был продемонстрирован эффект от применения Отипакса в лечении ОСО у детей первого года жизни. Под наблюдением находились 69 детей с ОСО в возрасте от 3 дней до одного года. Отипакс® применяли путем введения на турундах в наружный слуховой проход 3–4 раза в день на 2 часа в качестве монотерапии у 57 детей и в сочетании с антибактериальными препаратами у 12 детей. Длительность курса в среднем составила 6–7 дней. Получены следующие результаты: анальгезирующий эффект Отипакса наступал в течение 15–20 минут после введения его в наружный слуховой проход и длился в среднем 2–3 часа; выраженный противовоспалительный эффект препарата отмечался уже на 2-е сутки и заключался в значительном уменьшении гиперемии и инфильтрации барабанной перепонки. Таким образом, хороший эффект препарата получен у 57 (82,6%) детей, полное выздоровление у них наступило на 6–7-й день лечения; удовлетворительный результат – у 12 (17,4%) детей, полное выздоровление у этих детей наступило на 9-й день лечения; неудовлетворительный результат не отмечен. Ни в одном случае применения препарата не отмечали каких-либо побочных эффектов [14].

В работе немецких педиатров проводилось изучение эффективности ушных капель на основе феназона и прокаина. В исследование было включено 398 детей в возрасте от 0 до 6 лет с диагнозом «ОСО». Средняя продолжительность лечения составила 5 дней. Результат лечения был расценен как «очень хороший» и «хороший» у 95,3% пациентов. Ни у одного пациента не выявлено побочных эффектов на фоне применения препарата [15].

В более ранних работах описан механизм физиологического действия препарата Отипакс®, стимулирующего раздражение и выход слизи из полости среднего уха через барабанную перепонку (транстимпанический путь), а также усиливающего дренаж через внутренний слуховой проход (евстахиеву трубу) и местную резорбцию [16]. Однако подобные предположения на сегодняшний день не получили дальнейшего подтверждения ни в экспериментальных, ни в клинических исследованиях.

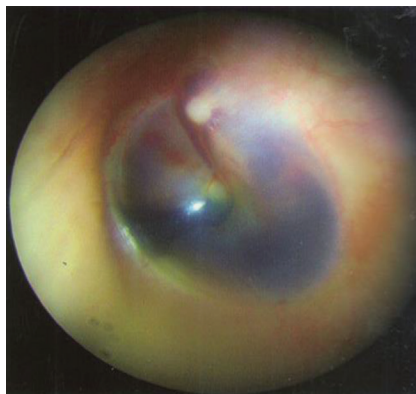
При всех очевидных плюсах ушных капель с анестетиками есть ряд ограничений к их применению, к которым относятся наличие перфорации барабанной перепонки и избыточное скопление серных масс в наружных слуховых проходах. По этой причине использование топических препаратов при ОСО желательно только после проведения отоскопии [2].

Для предметного пояснения ситуаций с применением ушных капель приводим клинический пример из реальной практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В приемное отделение экстренной оториноларингологической помощи самостоком обратились родители с ребенком 3 лет. Со слов родителей пациента, из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел остро 2 дня назад – насморк, кашель (без лихорадочной реакции). Несколько часов назад ребенок проснулся с жалобами на боль в левом ухе. В качестве лечения последние сутки получал только назальные сосудосуживающие капли на основе оксиметазолина. Для купирования ушной боли никаких препаратов ребенку не давали. При осмотре в приемном отделении: общее состояние ребенка удовлетворительное. Жалобы на боль в левом ухе. Пациент в сознании, реакция на осмотр по возрасту, не лихорадит, менингеальных знаков нет. При передней риноскопии визуализируется скопление слизистого секрета в общих и нижних носовых ходах, умеренная гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа, носовое дыхание на момент осмотра умеренно затруднено. По данным фарингоскопии: ротоглотка симметричная, слизистая гиперемизованная по задней стенке, из носоглотки небольшое количество слизистого отделяемого, небные миндалины I степени, без наложений. При осмотре и отоскопии правого уха: околоушная область и структуры наружного уха не изменены, в наружном слуховом проходе отделяемого нет. Барабанная перепонка бледно-серая, с четкой визуализацией рукоятки и короткого отростка молоточка, световой конус четкий. При отоскопии левого уха: околоушная область и структуры наружного уха не изменены, в наружном слуховом проходе отделяемого нет. Барабанная перепонка бледно-серая, с локальной гиперемией в области рукоятки и короткого отростка молоточка, определяется световой конус (рис.). При проведении акустической тимпанометрии на правом ухе тимпанограмма типа А, слева – типа С. На основании жалоб пациента, данных анамнеза заболевания и данных клинического осмотра ребенку установлен диагноз «левосторонний острый средний катаральный отит, острый назофарингит». С целью купирования боли в ухе ребенку дан сироп ибупрофена в возрастной дозе

- **Рисунок.** Отоскопическая картина левого (больного) уха на момент первичного осмотра (клинический пример)
- **Figure.** Otoloscopic picture of the left (diseased) ear at the time of the initial examination (clinical example)



ровке (100 мг), в больное ухо закапан препарат Отипакс® (производитель BIOCODEX, Франция). В течение 10 минут жалобы ребенка на боль в ухе прекратились. Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение оториноларинголога в условиях амбулаторно-поликлинического отделения, домашний режим, продолжить курсовое применение назальных капель на основе оксиметазолина в течение ближайших 5 дней и использовать в течение ближайших 5 дней препарат Отипакс® по 4–5 капель в наружный слуховой проход больного уха 3 раза в день. По данным наблюдения пациента в условиях поликлинического отделения известно, что жалобы на ушную боль у пациента больше не возобновлялись, на 8-й день от даты первичного осмотра зафиксировано выздоровление пациента.

ВЫВОДЫ

В заключение можно отметить, что, несмотря на все современные достижения, ОСО был и остается самым частым осложнением ОРВИ у детей дошкольного возраста. Рациональное использование антибиотиков и симптоматической анальгезии, в том числе топических препаратов, позволяет в большинстве случаев эффективно лечить ОСО. Эффективным и безопасным средством для местного лечения доперфоративной стадии ОСО являются ушные капли на основе лидокаина и феназона (препарат Отипакс®, производитель BIOCODEX, Франция), обеспечивающие как достижение быстрого местного обезболивающего эффекта, так и уменьшающие воспалительные явления барабанной перепонки при курсовом применении. Однако существующие возможности современной фармакотерапии ОСО у детей не отменяют необходимость динамического наблюдения за пациентом. Врачам общей практики необходимо помнить показания для проведения тимпаноцентеза при ОСО у детей и вовремя отправлять пациентов на консультацию к оториноларингологу. 

Поступила / Received 10.06.2019
Отрецензирована / Review 30.06.2019
Принята в печать / Accepted 20.08.2019

Список литературы

1. Богомилский М.Р., Минасян В.С., Самсыгина Г.А. *Острый средний отит у новорожденных и грудных детей*. Российский государственный медицинский университет, 2007:4-5.
2. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. *Острый средний отит у детей. Пособие для врачей*. М.: Петрушев, 2012.
3. Козлов Р.С., Кречиков О.И., Муравьев А.А., Миронов К.О., Платонов А.Е., Дунаева Е.А., Таточенко В.К., Щербак М.Е., Родникова В.Ю., Романенко В.В., Сафьянов К.Н. Распространенность внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей до 5 лет в России. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль S. pneumoniae и H. influenzae в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(4):246-260. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2013.t15.n4.p246.pdf>.
4. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. (ред.). Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год. *Справочник поликлинического врача*. 2017;(01):6-53. Режим доступа: <http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/Евразийские-рекомендации-2016.pdf>.
5. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В., Рязанцев С.В., Максимова Е.А., Казанова А.В. *Отит средний острый. Клинические рекомендации*. 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>.
6. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A., Joffe M.D., Miller D.T., Rosenfeld R.M., Sevilla X.D.,

- Schwartz R.H., Thomas P.A., Tunkel D.E. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-999. doi: 10.1542/peds.
7. Таточенко В.К. *Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей*. М.: ИПК-Континент Пресс, 2008.
 8. Thornton K., Parrish F., Swords C. Topical vs. systemic treatments for acute otitis media. *Pediatr Nurs*. 2011;37(5):263-267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132572>.
 9. Pichichero M.E., Casey J.R., Almudevar A. Reducing the frequency of acute otitis media by individualized care. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):473-478. doi: 10.1097/INF.
 10. Harnes K.M., Blackwood R.A., Burrows H.L., Cooke J.M., Harrison R.V., Passamani P.P. Otitis media: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2013;88(7):435-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134083>.
 11. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-1146. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
 12. Prasad S., Ewigman B. Use anesthetic drops to relieve acute otitis media pain. *J Fam Pract*. 2008;57(6):370-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3183864/pdf/JFP-57-370.pdf>.
 13. Григорьев К.И., Григорян А.К., Запруднов А.М. Отипакс при лечении острого среднего отита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000;(2):45-48. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1171840&uri=index2.html>.
 14. Минасян В.С., Бондаренко М.Г. Применение препарата «отипакс» при остром среднем отите у новорожденных и детей грудного возраста. *Вестник оториноларингологии*. 2004;(4):44.
 15. Adam D., Federspil P., Lukes M., Petrowicz O. Therapeutic properties and tolerance of procaine and phenazone containing ear drops in infants and very young children. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(10):504-512. doi: 10.1055/s-0031-1296434.
 16. Francois M. Efficacy and safety of phenazone-lidocaine eardrops in infants and children with congestive otitis. *Ann Pediatr*. 1993;(7):481-484.

References

1. Bogomil'skiy M.R., Minasyan V.S., Samsyagina G.A. *Ostryy sredniy otit u novorozhdennykh i grudnykh detey = Acute otitis media in newborns and infants*. Moscow: Russian State Medical University; 2007:4-5.
2. Tulupov D.A., Karpova E.P. *Ostryy sredniy otit u detey. Posobiye dlya vrachev = Acute otitis media in children. A manual for doctors*. Moscow: Petrorush; 2012.
3. Kozlov R.S., Krechikova O.I., Murav'yov A.A., Mironov K.O., Platonov A.E., Dunaeva E.A., Tatchenko V.K., Shcherbakov M.E., Rodnikova V.YU., Romanenko V.V., Sa'yanov K.N. Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0-5 Years in Russia and Role of S. pneumoniae or H. influenzae in the Etiology of the Diseases. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(4):246-260. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic.ru/cmhc/pdf/cmhc.2013.t15.n4.p246.pdf>.
4. Yakovlev S.V., Rafal'skiy V.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V. (eds.). *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of the outpatient physician*. 2017;(01):6-53. (In Russ.) Available at: <http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/Евразийские-рекомендации-2016.pdf>.
5. Karneeva O.V., Polyakov D.P., Gurov A.V., Ryazantsev S.V., Maksimova E.A., Kazanova A.V. *Otit sredniy ostryy. Klinicheskoye rekomendatsii = Otitis media. Clinical recommendations*. 2016. (In Russ.) Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20sredniy%20otit.pdf>.
6. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A., Joffe M.D., Miller D.T., Rosenfeld R.M., Sevilla X.D., Schwartz R.H., Thomas P.A., Tunkel D.E. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-999. doi: 10.1542/peds.
7. Tatchenko V.K. *Antibiotiko- i khimioterapiya infektsiy u detey = Antibiotic- and chemotherapy of infections in children*. Moscow: IPK-Kontinent Press; 2008. (In Russ.)
8. Thornton K., Parrish F., Swords C. Topical vs. systemic treatments for acute otitis media. *Pediatr Nurs*. 2011;37(5):263-267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132572>.
9. Pichichero M.E., Casey J.R., Almudevar A. Reducing the frequency of acute otitis media by individualized care. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):473-478. doi: 10.1097/INF.
10. Harnes K.M., Blackwood R.A., Burrows H.L., Cooke J.M., Harrison R.V., Passamani P.P. Otitis media: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2013;88(7):435-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134083>.
11. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-1146. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
12. Prasad S., Ewigman B. Use anesthetic drops to relieve acute otitis media pain. *J Fam Pract*. 2008;57(6):370-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3183864/pdf/JFP-57-370.pdf>.
13. Grigor'ev K.I., Grigoryan A.K., Zaprudnov A.M. Otipax in the treatment of acute otitis media in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2000;(2):45-48. (In Russ.) Available at: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1171840&uri=index2.html>.
14. Minasyan V.S., Bondarenko M.G. Use of Otipax in acute otitis media in newborns and infants. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2004;(4):44. (In Russ.)
15. Adam D., Federspil P., Lukes M., Petrowicz O. Therapeutic properties and tolerance of procaine and phenazone containing ear drops in infants and very young children. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(10):504-512. doi: 10.1055/s-0031-1296434.
16. Francois M. Efficacy and safety of phenazone-lidocaine eardrops in infants and children with congestive otitis. *Ann Pediatr*. 1993;(7):481-484.

Информация об авторах:

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: edoctor@mail.ru

Наумов Олег Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: olegnaumov.68@mail.ru

Information about the authors:

Denis A. Tulupov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Children's Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru;

Elena P. Karpova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: edoctor@mail.ru

Oleg G. Naumov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Children's Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: olegnaumov.68@mail.ru

Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте

Ю.Л. Мизерницкий^{✉1}, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Н.Л. Доровская², e-mail: nelli-k@mail.ru

И.М. Мельникова², ORCID: 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

¹ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Воспалительный процесс слизистой оболочки бронхов различного генеза (инфекционный, аллергический, ирритативный и др.) приводит к изменению продукции и реологических свойств мокроты, замедлению мукоцилиарного клиренса. Одним из важных компонентов лечения бронхолегочных заболеваний является мукоактивная терапия. В статье приведен детальный обзор данных современной литературы, а также собственный опыт авторов, касающийся методов терапии кашля, в т. ч. при бронхообструктивном синдроме. Перспективным направлением мукоактивной терапии становится применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля, в т. ч. при респираторных заболеваниях с бронхообструктивным синдромом. Современная комбинированная терапия, включающая фиксированную комбинацию сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина (Аскорил, Аскорил экспекторант), благодаря относительной безопасности и клинической эффективности все чаще становится предметом осознанного выбора в педиатрической практике при нетяжелой бронхообструкции в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, кашель, бронхообструктивный синдром, муколитическая терапия, комбинированные препараты, Аскорил®, Аскорил экспекторант®

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83-89. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood

Yuri L. Mizernitskiy^{✉1}, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Nelli L. Dorovskaya², e-mail: nelli-k@mail.ru

Irina M. Melnikova², ORCID: 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; 2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Yaroslavl State Medical University; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The inflammatory process in the bronchial mucosa of various origins (infectious, allergic, irritative, etc.) cause changes in the sputum production and its rheological properties, slowing of mucociliary clearance. Mucoactive therapy is one of the important components of the management of bronchopulmonary diseases. The article provides a detailed review of the modern literature, as well as the authors' own experience regarding the cough therapy methods, including techniques used in the bronchial obstructive syndrome. The use of combination drugs, which simultaneously affect various pathogenetic mechanisms of inflammation and cough, including those in the respiratory diseases with bronchial obstructive syndrome, becomes a promising direction of mucoactive therapy. Due to relative safety and clinical efficacy, the modern combination therapy, including a fixed-dose combination of salbutamol, bromhexine, guaifenesin (Ascoril, Ascoril expectorant), is increasingly becoming the drug of informed choice in mild bronchial obstruction in childhood in pediatric practice.

Keywords: children, cough, bronchial obstructive syndrome, mucolytic therapy, combination drugs, Ascoril®, Ascoril expectorant®

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M. Combination therapy for cough and bronchial obstruction of childhood. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):83-89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ведущих симптомов острых и хронических бронхолегочных заболеваний является кашель. Наиболее частой причиной кашля в детском возрасте являются острые респираторные инфекции (ОРИ), частота и распространенность которых из года в год остаются на высоком уровне, что обусловлено полиэтиологичностью факторов, легкостью передачи возбудителей, их выраженной изменчивостью и контагиозностью. Высокая распространенность ОРИ, особенно в детском возрасте, частота развития неотложных состояний, осложнений и обострений хронической бронхолегочной патологии – все это является серьезным стимулом для внедрения в практику новых эффективных методов терапии [1–7].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАШЛЯ

Механизм развития кашля связан с раздражением кашлевых рецепторов, расположенных в рефлексогенных зонах полости рта, носа и околоносовых пазух, глотке, задней стенке гортани, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, области бифуркации трахеи и крупных бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода, желудке, желчных ходах. Экзо- и эндогенными факторами, активирующими кашлевые рецепторы и провоцирующими кашель и обструкцию бронхов, могут выступать вдыхание холодного или сухого воздуха, резкие запахи, мокрота, назальный секрет, микроорганизмы, инородное тело и др. В терминальных бронхах и альвеолах кашлевых рецепторов нет, что объясняет нередко отсутствие кашля на начальных стадиях пневмонии, даже при наличии дыхательной недостаточности [4, 8–10].

При воспалительном процессе в трахеобронхиальном дереве компенсаторно увеличивается слизиобразование, происходит изменение состава и свойств секрета и мокроты (вязкости, эластичности, текучести), что приводит к ее застою в дыхательных путях и, как результат, к снижению уровня мукоцилиарного клиренса. Кроме всего прочего, при проникновении инфекционных агентов происходит нарушение функции ресничек, их активности, что приводит к замедлению эвакуаторной функции, ухудшает мукоцилиарный клиренс. Все это активизирует кашель как ведущий защитный рефлекс, направленный на удаление из респираторного тракта мокроты и чужеродных частиц [4, 11–13]. У пациентов младше 5 лет сложно определить, является ли кашель продуктивным, т. к. дети в этом возрасте обычно не откашливают, а проглатывают мокроту.

При разных патологических состояниях респираторного тракта вязкость, эластичность и адгезивность бронхиального секрета изменяются различным образом, причем вследствие чрезмерного скопления слизи в просвете бронхов может развиваться бронхиальная обструкция. Следует отметить, что у детей раннего возраста респираторные вирусные инфекции могут быть значительно более важным фактором риска бронхиальной обструк-

ции, чем атопия [14]. Это обусловлено прежде всего анатомо-физиологическими особенностями строения и реагирования респираторного тракта на инфекционно-воспалительный процесс в виде повышенной склонности слизистой оболочки трахеи и бронхов к отеку, гиперсекреции вязкой слизи, недостаточной эффективности мукоцилиарного транспорта, недостаточности факторов местной иммунной защиты, неадекватности кашлевого дренажа, слабости дыхательных мышц [15, 16].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушения бронхиальной проходимости, различны. Условно их можно разделить на обратимые (воспаление, отек, бронхоспазм, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи) и необратимые (экспираторный коллапс мелких бронхов при эмфиземе легких, их облитерации вследствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), врожденная или приобретенная трахеобронхиальная патология (дискинезия мембранозной части трахеи и главных бронхов), ремоделирование бронхов и др.). При этом клинические проявления бронхообструктивного синдрома (БОС) как при острой, так и при обострении хронической бронхолегочной патологии однотипны [22] и требуют назначения соответствующей терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТЕРАПИЯ

Следует обратить внимание на то, что повторяющиеся явления БОС при ОРВИ в детском возрасте требуют проведения комплексного клинического обследования ребенка для дифференциации заболеваний, сопровождающихся нарушением бронхиальной проходимости (прежде всего бронхиальной астмы). Так, жалоба на длительный кашель может быть преобладающей или даже единственной при начальных стадиях формирования бронхиальной астмы у 25–27% этих детей [3, 17–19]. Хроническая бронхолегочная патология также часто проявляется кашлем, нередко сопровождающимся симптомами нарушения бронхиальной проходимости [1, 5, 20, 21].

Наличие обратимой бронхообструкции различного генеза, безусловно, влияет на скорость и качество отделения мокроты, а вязкая мокрота усугубляет эту бронхообструкцию, что формирует «порочный круг», повлиять на который возможно дифференцированно, комплексно, с включением препаратов одновременно с бронхолитической и мукоактивной направленностью.

Основными задачами лечения кашля являются снижение его интенсивности и облегчение состояния пациента, а также предупреждение развития осложнений, в т. ч. присоединения бактериальной инфекции. Лечение респираторных заболеваний должно складываться из этиотропного лечения, обеспечения адекватного питьевого режима, применения ингаляционной и кинезитерапии, симптоматического лечения (уменьшение лихорадки, проявлений БОС, улучшение отхождения мокроты и др.). Гиперсекреция вязкой слизи требует назначения муколитических препаратов, а бронхиальная обструкция – бронхолитических препаратов [1, 11, 23, 24].

В настоящее время известно множество препаратов, разжижающих мокроту и регулирующих ее эвакуацию, которые успешно применяются при различных острых и хронических заболеваниях органов дыхания [11]. В соответствии с классификацией (2002), наряду с отхаркивающими средствами рефлекторного действия выделяют целый ряд мукоактивных препаратов: муколитики, секретолитики, мукорегуляторы [1, 11–13].

К муколитическим препаратам прямого действия относятся тиолики, разжижающие мокроту и изменяющие физико-химические свойства секрета (ацетилцистеин, цистеин, эрдостеин) и протеолитические ферменты (альфа-ДНКазы, трипсин и др.); непрямого действия – секретолитики, изменяющие адгезию секрета (бромгексин, амброксол), и мукорегуляторы, регулирующие выработку секрета железистыми клетками (карбоцистеин). Традиционные отхаркивающие средства подразделяются на препараты рефлекторного действия (гвайфенезин, термопсис, корень солодки, алтей и другие препараты растительного происхождения); бронхоройки, действующие раздражающим образом, повышая гиперосмолярность и трансэпителиальную секрецию воды (летучие бальзамы); мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез (калия йодид, бикарбонат натрия, гипертонический раствор хлорида натрия и др.) [1, 5, 25].

Разнообразие клинических симптомов и их выраженности при лечении детей с респираторными заболеваниями, сопровождающимися кашлем и бронхообструкцией, диктует необходимость воздействия на различные компоненты патологического процесса.

При наличии бронхиальной обструкции вне зависимости от ее первопричин основными симптоматическими препаратами являются β_2 -агонисты короткого действия, которые могут назначаться ингаляторно или перорально [14]. У детей раннего возраста при выраженной обструкции эффективно ингаляционное применение комбинации бронхолитика и муколитика. Возможно добавление ингаляционных глюкокортикостероидов [26]. Однако если у ребенка легкий БОС, имеются трудности использования ингаляционных препаратов (сложности выполнения дыхательного маневра у детей раннего возраста, отсутствие небулайзера, спейсера), то весьма удобным может оказаться пероральное применение комбинированных препаратов, разнонаправленно, но взаимодополняюще действующих на патогенетические механизмы кашля и воспаления [11, 15, 27, 28]. За счет синергизма различных лекарственных компонентов в одном таком препарате появляется возможность эффективно влиять на мукоцилиарный клиренс, избавлять от комплекса патологических симптомов (в т. ч. бронхообструкции), а также исключить полипрагмацию, повысить комплаентность пациентов, снизить риск побочных эффектов и уменьшить финансовые затраты на лечение [5, 6, 11, 22, 29]. В соответствии с современными стандартами (British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary, London) фиксированные комбинации лекарственных средств должны отвечать следующим

критериям: в состав препарата должно входить не более 3-х активных ингредиентов из разных фармакологических групп и не более 1-го активного ингредиента из каждой фармакологической группы; каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной концентрации и способствовать лечению; необходим учет возможных побочных эффектов компонентов [6].

В этой связи, согласно данным литературы и собственному опыту, одной из эффективных комбинаций для лечения детей с кашлем и нетяжелым БОС является препарат Аскорил, компоненты которого за счет потенцирующего действия оказывают синергичный эффект, одновременно улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию бронхиальной слизи и ее реологические свойства и снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит уменьшение/прекращение кашля и явлений бронхиальной обструкции [6, 11, 12, 22, 23, 30–32].

В состав препарата Аскорил входит фиксированная комбинация бромгексина гидрохлорида, гвайфенезина, сальбутамола (в форме сульфата), ментола (в составе сиропа), обладающая бронхолитическими и мукоактивными свойствами. Выпускается в форме таблеток и сиропа экспекторанта. Детям в возрасте от 2 до 6 лет рекомендуется применение сиропа Аскорил экспекторант, который назначается внутрь 3 р/сут по 5 мл; от 6 до 10 лет – по 5–12 мл; детям старше 12 лет и взрослым – по 10 мл. Таблетированная форма Аскорил применяется у детей старше 6 лет и дозируется: от 6 до 12 лет – по 1/2 или 1 таблетке; старше 12 лет – по 1 таблетке внутрь, 3 р/сут.

Важным компонентом препарата Аскорил является сальбутамол – селективный β_2 -агонист короткого действия с выраженным быстрым бронхолитическим эффектом с подтвержденной безопасностью. Он расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, увеличивает жизненную емкость легких; обладает антиаллергическим эффектом за счет антигистаминного и мембраностабилизирующего действия (ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток); снижает проницаемость капилляров. В результате сальбутамол предупреждает развитие бронхоспазма, обусловленного воздействием гистамина, метакхолина, холодного воздуха и аллергенов. Особенно следует подчеркнуть влияние β_2 -агонистов на мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции β_2 -рецепторов, увеличения бронхиальной секреции и улучшения эвакуации измененной мокроты. Сальбутамол стимулирует митотическую активность, чем способствует восстановлению реснитчатого эпителия респираторного тракта. Все это обеспечивает выраженный бронходилатирующий и мукокинетический эффект и способствует своевременному выведению мокроты.

Бромгексина гидрохлорид оказывает муколитическое и отхаркивающее действие за счет его активного метаболита амброксола, который деполимеризует и разрушает мукопротеины и мукополисахаридные волокна, входящие в состав мокроты; увеличивает серозный

компонент бронхиального секрета и стимулирует движение ресничек мерцательного эпителия, препятствуя их слипанию, что снижает вязкость мокроты и способствует ее эвакуации. Кроме того, бромгексин стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов (клеток Клара) и пневмоцитов II типа, продуцирующих бронхиальный и альвеолярный сурфактант, что обеспечивает стабильность альвеол в процессе дыхания, защиту от неблагоприятных факторов, а также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Бромгексин также оказывает незначительное противокашлевое действие, что важно при лечении целого ряда патологий, где нежелательно стимулировать кашлевой рефлекс. Уникальными свойствами бромгексина являются стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта и улучшение проникновения антибиотика в легочную ткань. Такие качества бромгексина часто делают его препаратом выбора при лечении острой и хронической бронхолегочной патологии [12, 32, 33].

Не менее важный компонент препарата Аскорил – гвайфенезин, сочетающий в себе муколитическое и рефлекторное действие. Раздражая рецепторы желудка и стимулируя тем самым гастропульмональный рефлекс, гвайфенезин увеличивает секрецию бронхиальных желез и активность ресничек мерцательного эпителия. Кроме того, данный компонент стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, деполимеризует кислые мукополисахариды, способствует уменьшению поверхностного натяжения и улучшает адгезивные свойства мокроты, облегчая ее эвакуацию из дыхательных путей. Этот многокомпонентный механизм действия способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Важным дополнительным эффектом гвайфенезина является его мягкое седативное действие (уменьшает тревожность, психогенную вегетативную симптоматику).

Разнообразие действия препарата Аскорил определяет целесообразность его применения практически при всех заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся нарушением отхождения мокроты и нетяжелой бронхообструкцией [6, 11–14, 22, 23, 29, 32, 33].

По данным клинических исследований по оценке эффективности и безопасности Аскорила экспекторанта у детей и взрослых с различными заболеваниями респираторного тракта, сопровождающимися БОС (ОРВИ, острый и хронический бронхит, бронхиальная астма, пневмония и др.) в России и за рубежом, была отмечена высокая эффективность препарата (78–96%) [12–14, 22, 23, 29, 30, 32–34, 36].

На фоне приема Аскорила сокращалась длительность респираторных вирусных заболеваний, уменьшались проявления бронхоконстрикции, наступало более быстрое клиническое выздоровление. Согласно данным исследований, у детей с легким или среднетяжелым течением ОРВИ, сопровождающихся кашлем, доказана более высокая эффективность применения Аскорила по сравнению с монотерапией другими муколитическими препара-

тами (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, растительные мукокинетики) по критериям динамики дневного/ночного кашля, количества и характера мокроты: достоверно более раннее (на 3–4 дня) исчезновение симптомов кашля, в т. ч. симптомов ночного кашля (на 1–2 дня быстрее), нормализация бронхиальной проходимости, подтвержденная достоверным улучшением показателей бронхофонографии и спирометрии. Кроме того, достоверно реже была потребность в назначении антибактериальной терапии в комплексе лечебных мероприятий у детей, получавших препарат Аскорил, в отличие от детей, принимавших только муколитик (у 4% и 10% детей соответственно) [12, 14, 22, 26, 30].

Результаты проведенных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность применения препарата Аскорил при ОРВИ и хронических заболеваниях легких с симптомами БОС у взрослых. Так, многоцентровое клиническое исследование с участием 16 312 пациентов показало его высокую эффективность в лечении кашля при ОРВИ, остром и обструктивном бронхите у больных в возрасте от 3 до 78 лет, а также при обострении хронического бронхита или ХОБЛ у взрослых [32]. На фоне терапии с включением Аскорила уже в первые дни уменьшались проявления БОС, гиперреактивность бронхов, что способствовало более быстрому клиническому выздоровлению.

Контролируемые исследования подтвердили безопасность применения Аскорила у больных бронхиальной астмой [24, 35]. Согласно результатам проведенных исследований, продемонстрирован хороший профиль безопасности препарата Аскорил во всех возрастных категориях, что обосновано более низкими дозами биологически активных компонентов без ущерба для терапевтического эффекта, а побочные отрицательные эффекты менее выражены [15, 23, 26, 29].

Отметим, что Аскорил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метилксантины, ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, а также пожилым лицам и пациентам с сопутствующими кардиологическими заболеваниями, т. к. существует вероятность возникновения тахикардии, гипотензии, что обусловлено, прежде всего, входящим в состав сальбутамолом. Не рекомендуется прием одновременно с неселективными β -адреноблокаторами [6, 12, 22, 30].

ВЫВОД

Таким образом, комбинированный препарат Аскорил является оптимальным сочетанием средств, обеспечивающих эффективность и безопасность терапии острых и обострений хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем, мукостазом и явлениями нетяжелой бронхиальной обструкции, в амбулаторной педиатрической практике.



Поступила / Received 24.09.2019
Отрецензирована / Review 15.10.2019
Принята в печать / Accepted 20.10.2019

Список литературы

- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Издание 4-е, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016, 160 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442937.html>.
- Мизернический Ю.Л., Мельникова И.М., Доровская Н.Л. Альтернативный метод профилактики и лечения кашля у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(2):68–72. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2019/tom-14-nomer-2/35878>.
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля. *Медицинский совет*. 2016;(4):64–67. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-64-67.
- Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Филинская Е.Г., Алексеева А.А., Баранник В.А. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;1(12):112–116. doi: 10.15690/vsp.v12i1.566
- Мельникова И.М., Мизернический Ю.Л. Индивидуально ориентированный выбор муколитического препарата при кашле у ребенка с ОРВИ. *Медицинский совет*. 2019;(2):224–230. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-224-230.
- Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Фиксированные комбинации мукоактивных препаратов в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):74–82. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
- Садовникова И.В., Зудов А.В. Современные подходы к этиопатогенетической терапии бронхообструктивных заболеваний в педиатрической практике. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(1):27–33. doi: 10.12737/9072.
- Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Grant C.C., Rubin B.K., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel. CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(3):607–617. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
- Мельникова И.М., Удалцова Е.В., Мизернический Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):8–18. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Кашель у детей. Как распознать причину и что делать? *Медицинский совет*. 2018;(17):124–127.
- Мизернический Ю.Л., Мельникова И.М. Мукоактивная терапия при кашле у детей. Москва: Аверс-Плюс; 2014, 76 с. Режим доступа: <http://pedklin.ru/images/uploads/pages/uchmukolit.pdf>.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей. *РМЖ*. 2013;(24):1153–1160. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_20603047_62970254.pdf.
- Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;(12):1450–1457. doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
- Genne H.A., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Машукова Н.Г., Колосова Н.Г. Причины бронхальной обструкции у детей и направления терапии. *РМЖ*. 2011;(22):1371–1374. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168405_78996560.pdf.
- Коршунова Е.В., Сорока Н.Д. Особенности мукоактивной терапии острых респираторных инфекций у детей, протекающих с бронхообструктивным синдромом. *TerraMedicaNova. Педиатрия*. 2009;(4–5):17. Режим доступа: <http://docme.ru/slg2>.
- Самсыгина Г.А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). Москва; 2016, 240 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441602.html>.
- Dicpinigaitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;(22):24–28. doi:10.1016/j.coph.2015.03.001.
- Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., Kucukkoc M., Erenberk U., Uzuner S., Nursoy M., Ozkaya E., Aksoy F., Gokce S., Bahali K. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;(41):73. doi:10.1186/s13052-015-0180-0.
- Karabel M., Kelekci S., Karabel D., Gürkan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
- Dicpinigaitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
- Pramono R.X., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E.A. Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162128. doi: 10.1371/journal.pone.0162128.
- Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*. 2013;(7):368. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Kombinirovannyj_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/2print_page=Y#ixzz5x2BryaDF.
- Мещеряков В.В., Синевич О.Ю., Павлинова Е.Б., Рябикова Д.А., Каштанова В.К. и др. Эффективность и безопасность оральной формы Сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*. 2003;82(6):68–70. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
- Шмелева Н.М. Применение комбинированного мукоурегулятора Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *РМЖ. Пульмонология*. 2012;(34):671. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dychaniya/.
- Делягин В.М. Выбор терапии кашля (развитие по спирали). *Медицинский совет*. 2019;(11):60–66. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-60-66.
- Genne H.A., Селиверстова Н.А., Бераи Т.Т., Утешева М.Г., Малышев В.С. Особенности комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей с контролем функции легких методом бронхофонографии. *Практическая медицина. Педиатрия*. 2011;05(11). Режим доступа: <http://en.pmarchive.ru/osobennosti-kombinirovannoj-terapii-pri-lechenii-ostryx-respiratornyx-zabolevanij-u-detej-s-kontrolom-funkcii-legkix-metodom-bronhofonografii-2>.
- Genne H.A., Снегоцкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2006;(2):19–22. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2006/voprosy_differentsialnoy_diagnostiki_i_terapii_kashlya_u_detej/.
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Митюк А.М., Рябинин В.А., Горбан Д.Г. Новые возможности терапии хронического кашля при постназальном затеке. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(2):60–64. doi: 10.17116/otorino201782260-64.
- Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Фармакодинамический синергизм аскорила. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;11(1):38. Режим доступа: <https://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=8286>.
- Васильева О.С., Гушина Е.Е. Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. *РМЖ*. 2012;(26):1344. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevaniy_dyhatelnoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/.
- Бекетова Г.В. А Ssured COUGH RELief: гарантированное облегчение кашля. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2014;(1):9–11. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/497342>.
- Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Еремкебаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая медицина*. 2013;(6):50–55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-mezhdunarodnogo-mnogotsentrovogo-neinterventsionnogo-klinicheskogo-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-askorila>.
- Шугарева К.Б., Пак А.М., Нименко С.А. Клиническая эффективность влияния комбинированного экспекторанта у пациентов с бронхоэктазиями. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013;2(28):104. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22749288>.
- McGarvey L.P., Elder J. Future directions in treating cough. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(1):199–211, xii. doi: 10.1016/j.otc.2009.11.011.
- Prabhu Shankar S., Chandrashekharan S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–314, 316–318, 320. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/49648733>.
- Соколова Л.В., Мизернический Ю.Л., Сорокина Е.В., Грязина О.В. Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. *Вопросы современной педиатрии*. 2002;(1):45. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Current Pediatrics*.

References

1. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. Fourth edition, updated and revised. Moscow: GEOTAR-Media; 2016, 160 p. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442937.html>.
2. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Dorovskaya N.L. Alternative method of antitussive therapy in children with acute respiratory infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(2):68–72. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2019/tom-14-nomer-2/35878>.
3. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Some aspects of diagnosis and treatment of cough. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;4(4):64–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2016-4-64-67.
4. Volkov K.S., Nisevich L.L., Namazova-Baranova L.S., Filyanskaya E.G., Alekseeva A.A., Barannik V.A. Cough in children: diagnostics and management. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;1(12):112–116. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i1.566.
5. Melnikova I.M., Minernitskiy Y.L. Individually oriented choice of mucolytic drug for coughing in a child with acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;2(2):224–230. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2019-2-224-230.
6. Klyachkina I.L., Sinopalnikov A.I. Fixed-dose combinations of mucoactive drugs in the cough treatment program. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2015;1(1):74–82. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
7. Zudov A., Sadovnikova I. Modern Approaches to Etiopathogenetic Therapy of Broncho-Obstructive Disease in Pediatric Practice. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2015;22(1):27–33. (In Russ.) doi: 10.12737/9072.
8. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Grant C.C., Rubin B.K., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel. CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(3):607–617. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
9. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Yu.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
10. Boikova N.E., Garashchenko T.I. Children's cough. How to recognize the cause and what to do? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;17(1):124–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2018-17-124-127.
11. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Mucoactive therapy for coughing in children. Moscow: Avers-Plus; 2014, 76 p. (In Russ.) Available at: <http://pedklin.ru/images/uploads/pages/uch-mukolit.pdf>.
12. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Differentiated approach to cough therapy in children. *RMZH = RMJ*. 2013;24(11):1153–1160. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_20603047_62970254.pdf.
13. Zaytsev A.A., Okovityi S.V. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2014;12(12):1450–1457. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
14. Geppe N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S., Mashukova N.G., Kolosova N.G. Causes of bronchial obstruction in children and the directions of therapy. *RMZH = RMJ*. 2011;22(13):1371–1374. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168405_78996560.pdf.
15. Korshunova E.V., Soroka N.D. Features of mucocactive therapy for acute respiratory infections affected by bronchial obstructive syndrome in children. *TerraMedicaNova. Pediatriya*. 2009;4(5):17. (In Russ.) Available at: <http://docme.ru/slg2>.
16. Samsygina G.A. Cough in children (pathophysiology, clinical interpretation, treatment). Moscow; 2016, 240 p. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441602.html>.
17. Dicipinigitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22(2):24–28. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.001.
18. Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., Kucukkoc M., Erenberk U., Uzuner S., Nursoy M., Ozkaya E., Aksoy F., Gokce S., Bahali K. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;41(1):73. doi: 10.1186/s13052-015-0180-0.
19. Karabel M., Kelekci S., Karabel D., Gürkhan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
20. Dicipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
21. Pramono R.X., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E.A. Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162128. doi: 10.1371/journal.pone.0162128.
22. Knyazheskaya N.P., Bokov E.V., Tatarskiy A.R. Ascoril combination drug in the treatment of cough and bronchial obstruction. *RMZH = RMJ*. 2013;23(7):368. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhobstrukcii?print_page=Y&ixz5x2BryaDF.
23. Mescheryakov V.V., Sinevich O.Yu., Pavlinova E.B., Ryabikova D.A., Kashtanova V.K., Safonova T.I., Blohina O.P., Yurovskiy S.G. Efficacy and safety of oral Salbutamol (as exemplified by Ascoril) in the treatment of exacerbations of bronchial asthma in children. *Pediatriya = PEDIATRIA*. 2003;82(6):68–70. (In Russ.) Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
24. Shmeleva N.M. Use of the combination mucoregulator Ascoril in respiratory diseases. *RMZH = RMJ*. 2012;34(4):671. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya/.
25. Delagin V.M. Choice of therapy for coughing (spiral development). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;11(1):60–66. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2019-11-60-66.
26. Geppe N.A., Seliverstova N.A., Beraia T.T., Utyusheva M.G., Malyshev V.S. Features of combination therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children using bronchophonography as the lung function assessment. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2011;05(11). (In Russ.) Available at: <http://en.pmarchive.ru/osobennosti-kombinirovannoj-terapii-pri-lechenii-ostryx-respiratornyx-zabolevaniy-u-detey-s-kontrolom-funkcii-legkix-metodom-bronxofonografii-2>.
27. Geppe N.A., Snegotskaya M.N. Issues of differential diagnosis and treatment of cough in children. *Consilium medicum. Pediatriya*. 2006;2(19–22). Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatriya/pediatriya-02-2006/voprosy-differentsialnoy-diagnostiki_i-terapii-kashlya_u-detey.
28. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Mityuk A.M., Ryabinin V.A., Gorban A.G. The new possibilities for the treatment of chronic cough associated with postnasal drip. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(2):60–64. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201782260-64.
29. Sergienko A.V., Ivashov M.N. Pharmacodynamic synergism of Ascoril. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of experimental education*. 2015;11(1):38. (In Russ.) Available at: <https://www.expeducation.ru/article/view?id=8286>.
30. Vasilyeva O.S., Gushchina E.E. Ascoril in the treatment of the respiratory system diseases: new about the known. *RMGH = RMJ*. 2012;26(13):1344. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevaniy_dykhatelynnoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/.
31. Beketova G.V. Guaranteed cough relief. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa = Pediatrics. Eastern Europe*. 2014;1(9):9–11. (In Russ.) Available at: <https://rucont.ru/efd/497342>.
32. Nurgozhin T.S., Gulyaev A.E., Ermekebaeva B.A., Zhaugasheva S.K., Abuova G.T., An E.A. Results of an international multicenter non-interventional clinical study of the efficacy and safety of Ascoril Expectorant in the treatment of cough conducted in the Republic of Kazakhstan and the Republic of Uzbekistan. *Klinicheskaya meditsina = Klinicheskaya meditsina*. 2013;6(5):50–55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-mezhdunarodnogo-mnogotsentrovogo-neinterventsionnogo-klinicheskogo-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-askorila>.
33. Shchugareva K.B., Pak A.M., Nimenko S.A. Clinical efficacy of the effect of combination expectorant in patients with bronchiectasis. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana = Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22749288>.
34. McGarvey L.P., Elder J. Future directions in treating cough. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(1):199–211, xii. doi: 10.1016/j.otc.2009.11.011.
35. Prabhu Shankar S., Chandrashekar S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–314, 316–318, 320. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/49648733>.
36. Sokolova L.V., Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V., Gryazina O.V. Use of Ascoril in children with respiratory diseases. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2002;1(45). (In Russ.)

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

Доровская Нелли Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: nelli-k@mail.ru

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: imyar@mail.ru

Information about the authors:

Yuriy L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Head of Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Autonomous Structural Subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics» of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Children's Research and Practical Pulmonary Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru

Nelli L. Dorovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics No. 1, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: nelli-k@mail.ru

Irina M. Melnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: imyar@mail.ru

Клиника, диагностика и лечение респираторной *Mycoplasma pneumoniae*-инфекции у детей

А.Л. Заплатников^{1,3}, ORCID: 0000-0003-1303-8318, e-mail: zaplatnikov@mail.ru

А.А. Гирина², e-mail: doctor_okb@mail.ru

И.Д. Майкова³, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Н.В. Кароид³, e-mail: kafedra25@yandex.ru

И.В. Леписева⁴, e-mail: kafedra25@yandex.ru

В.И. Свиницкая¹, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Т.С. Логачева³, e-mail: kafedra25@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

³ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

⁴ Детская республиканская больница Республики Карелия; 185000, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

Резюме

В статье изложены современные представления об этиологии, эпидемиологии, клинических особенностях и критериях диагностики инфекций органов дыхания, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Представлена характеристика основных форм микоплазменного поражения респираторного тракта – фарингита, бронхита и пневмонии. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике внебольничных пневмоний пневмококковой и микоплазменной этиологии. Обсуждаются вопросы рационального выбора стартовой этиотропной терапии при лечении респираторного микоплазмоза у детей.

Ключевые слова: дети, джозамицин, макролидные антибиотики, пневмония, респираторный микоплазмоз, *Mycoplasma pneumoniae*

Для цитирования: Заплатников А.Л., Гирина А.А., Майкова И.Д., Кароид Н.В., Леписева И.В., Свиницкая В.И., Логачева Т.С. Клиника, диагностика и лечение респираторной *M. pneumoniae*-инфекции у детей. *Медицинский совет*. 2019;(17):91-98. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-91-98.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features, diagnosis and treatment of respiratory *M. pneumoniae* infection in children

Andrey L. Zaplatnikov^{1,3}, ORCID: 0000-0003-1303-8318, e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Asiya A. Girina², e-mail: doctor_okb@mail.ru

Irina D. Maykova³, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Natal'ya V. Karoid³, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Inga V. Lepiseva⁴, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Viktoriya I. Svintsitskaya¹, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Tat'yana S. Logacheva³, e-mail: kafedra25@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40 Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous District – Yugra, 628011, Russia

³ Children's City Clinical Hospital named after ZA Bashlyaeva of the Moscow Department of Health 28 Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

⁴ Republican Children's Hospital of the Republic of Karelia; 58 Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185000, Russia

Abstract

The article describes state-of-the-art knowledge regarding etiology, epidemiology, clinical features and diagnostic criteria for respiratory infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). It presents the characteristics of the main forms of lesions in mycoplasma infections of the respiratory tract – pharyngitis, bronchitis and pneumonia. Particular attention is paid to the differential diagnosis of community-acquired pneumonia of pneumococcal and mycoplasma etiology. The issues of rational choice of initial etiotropic therapy for the treatment of respiratory mycoplasmosis in children are discussed.

Keywords: vilprafen, children, josamycin, macrolide antibiotics, pneumonia, respiratory mycoplasmosis, *Mycoplasma pneumoniae*

For citation: Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Maykova I.D., Karoid N.V., Lepiseva I.V., V.I. Svintsitskaya, Logacheva T.S. Clinic manifestations, diagnosis and treatment of respiratory *M. pneumoniae* infection in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):91-98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-91-98.

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

ВВЕДЕНИЕ

Респираторный микоплазмоз – группа инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, вызываемых *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) [1–19]. Несмотря на то что типичными для *M. pneumoniae*-инфекции являются заболевания органов дыхания, в редких случаях встречаются микоплазменные поражения других органов и систем. Так, установлено, что этиологической причиной таких заболеваний, как менингит, энцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, мозжечковая атакия, периферическая нейропатия, миокардит, перикардит, артрит, иногда может быть *M. pneumoniae*. Кроме этого, имеются единичные описания *M. pneumoniae*-ассоциированных узловатой эритемы, синдрома Стивенса – Джонсона, гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры и гемофаготарного синдрома [2–6, 19]. Учитывая серьезность прогноза перечисленных заболеваний, вопросы их диагностики и адекватного лечения требуют отдельного обсуждения. Настоящая же публикация посвящена наиболее частым клиническим формам *M. pneumoniae*-инфекции, таким как фарингит, бронхит, пневмония.

Респираторный микоплазмоз является антропонозной инфекцией, которая достаточно широко распространена в человеческой популяции. Так, в обычных условиях на *M. pneumoniae*-инфекцию приходится до 10–16% всех случаев острых инфекционных поражений органов дыхания, а в период эпидемических подъемов заболеваемости, которые отмечаются каждые 4–8 лет, ее удельный вес может возрасти до 30–40%. При этом наиболее часто *M. pneumoniae*-инфекция встречается у подростков и у лиц молодого возраста. Возбудитель респираторного микоплазмоза – *M. pneumoniae* – грамотрицательная, атипичная факультативно-анаэробная бактерия, не способная синтезировать стерин. Последнее определяет необходимость обязательного сосуществования возбудителя с клетками макроорганизма-хозяина, за счет которого *M. pneumoniae* и пополняет запасы стерина. Еще одной особенностью возбудителя является отсутствие истинной клеточной стенки, в связи с чем ее относят к атипичным бактериям. Все это объясняет невысокую выживаемость *M. pneumoniae* вне организма-хозяина и определяет эпидемиологические особенности инфекции [2–6, 19].

Так, установлено, что источником респираторного микоплазмоза являются больные с манифестной и субклинической формами заболевания, в то время как роль носителей в распространении *M. pneumoniae*-инфекции остается предметом научных дискуссий. При этом воздушно-капельный путь передачи инфекции является основным. Доказано, что из-за невысокой выживаемости возбудителя в окружающей среде инфицирование происходит только при тесном контакте между больными и восприимчивыми к инфекции людьми. Это определяет еще одну эпидемиологическую особенность респираторного микоплазмоза – наличие очагов инфекции в семьях и в организованных коллективах (особенно

закрытого типа). Установлено, что инкубационный период заболевания – от 1 до 4 недель, в среднем 2–3 недели. При этом период заразительности зависит от формы респираторного микоплазмоза. Так, при поражении верхних дыхательных путей он составляет 5–7 дней, в то время как при пневмонии может достигать 2–3 недель [1–7, 17–19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА

Клинические проявления *M. pneumoniae*-инфекции также обусловлены не только особенностями возбудителя, но и уровнем вовлеченности органов дыхания в воспалительный процесс. Установлено, что адгезины *M. pneumoniae* обеспечивают лиганд-рецепторное связывание с эпителиальными клетками слизистой респираторного тракта, что и определяет выраженный тропизм возбудителя к указанным тканям. Развивающееся при этом воспаление приводит к гибели эпителиальных клеток и нарушению межклеточных связей. В большинстве случаев воспалительный процесс ограничен верхними дыхательными путями (ВДП). При этом наиболее частой формой респираторного микоплазмоза в этих случаях является острый фарингит, который не имеет специфических проявлений и клинически не отличается от фарингитов другой этиологии. Инфекция начинается остро, с подъема температуры тела до суб- или фебрильного уровня, недомогания, в ряде случаев отмечаются головная боль и другие симптомы интоксикации, при этом их интенсивность, как правило, невысока. Возникают першение и боль в горле, чувство заложенности носа. Реже отмечается насморк. В ряде случаев одновременно могут возникать боли в ушах и проявления конъюнктивита. Лихорадка и симптомы интоксикации, как правило, купируются в течение нескольких дней, однако субфебрилитет может сохраняться еще на протяжении недели и более. Катаральные симптомы заболевания также в подавляющем большинстве случаев регрессируют в течение 7–10 дней [4–9, 17–19]. Значительно реже развиваются микоплазменные синусит, средний отит и ларингит. Особо следует отметить, что буллезный миригит, еще недавно считавшийся патогномичным для данной инфекции, может быть вызван и другими возбудителями [19].

При распространении инфекционного воспаления, вызванного *M. pneumoniae*, на нижние дыхательные пути (НДП) токсины возбудителя повреждают бронхиальный эпителий. В результате снижается двигательная активность ресничек, угнетается мукоцилиарный клиренс, что наряду с другими воспалительными изменениями приводит к развитию клинических проявлений острого бронхита. Микоплазменный бронхит – наиболее частая клиническая форма *M. pneumoniae*-поражений НДП – также не имеет существенных специфических проявлений и протекает, как и другие острые бронхиты иной этиологии, как правило, нетяжело и без осложнений. Учитывая это, становится понятной позиция

Американской академии педиатрии (2018), согласно которой детям с фарингитом и бронхитом микоплазменной этиологии в подавляющем большинстве случаев не требуется назначение этиотропной терапии. Исключением являются редкие случаи тяжелых форм заболевания, а также наличие у пациентов с *M. pneumoniae*-инфекцией таких сопутствующих состояний, как серповидно-клеточная анемия, синдром Дауна, иммунодефицит, врожденные или приобретенные поражения органов дыхания и сердца. Все это является показанием для проведения этиотропного лечения [11, 19, 22].

В тех случаях, когда инфекция распространяется на терминальные отделы респираторного тракта, возникают обширные зоны перибронхиального и периваскулярного воспаления, дистрофия, деструкция и метаплазия части клеток альвеолярного эпителия, утолщаются межальвеолярные перегородки – развивается пневмония [1–3, 20, 21]. При этом установлено, что у детей в возрасте первых 5–7 лет жизни микоплазменные пневмонии встречаются значительно реже, чем у более старших детей и подростков. Особо следует подчеркнуть, что в те периоды, когда отмечаются эпидемические подъемы заболеваемости *M. pneumoniae*-инфекции, существенно возрастает частота микоплазменных поражений не только ВДП, но и нижних отделов респираторного тракта. В этих случаях этиологическая роль *M. pneumoniae* в структуре причин внебольничных пневмоний у детей школьного возраста может увеличиваться до 40–60% [5, 7, 9, 13, 17–19]. Вероятно, с этим можно связать увеличение в последние 3 года заболеваемости внебольничной пневмонией у детей в Российской Федерации. При этом отмечено, что только в 2018 г. в стране было зарегистрировано 77 вспышек внебольничных пневмоний, возбудителем которых в 79,2% являлась *M. pneumoniae* [24].

ПНЕВМОНИЯ *M. PNEUMONIAE*-ЭТИОЛОГИИ

Считаем целесообразным отдельно обсудить клинические проявления и особенности диагностики пневмонии *M. pneumoniae*-этиологии [7–9, 12–14, 17–19, 22, 23]. Установлено, что клинический дебют микоплазменной пневмонии напоминает развитие *M. pneumoniae*-бронхита, но с более выраженными общими проявлениями инфекции. При этом, несмотря на возможную фебрильную гипертермию, интенсивность симптомов интоксикации обычно невысока, что является одним из немногих специфических признаков пневмонии данной этиологии. Так же как и при микоплазменном бронхите, через несколько дней от начала заболевания появляется сухой, навязчивый и/или приступообразный кашель, который может отмечаться в течение длительного времени – до нескольких недель. Кашель постепенно становится продуктивным и более редким. Аскультативная картина в легких при этом разнообразна. Так, могут выслушиваться рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы, крепитация, удлинённый выдох с жужжащими хрипами. Очень интересный вывод сделали Wang K. et al. (2012), проведя метаанализ публикаций,

посвященных изучению клинических проявлений микоплазменной инфекции у госпитализированных больных. Авторы обращают внимание на то, что наличие легочной крепитации является более надежным клиническим симптомом микоплазменной пневмонии, чем синдром бронхиальной обструкции. Наличие боли в грудной клетке при этом существенно увеличивает вероятность того, что пневмония имеет микоплазменную этиологию [8]. При рентгенологическом обследовании в легких выявляют двухсторонние очаги неомогенной инфильтрации, но могут быть и односторонние инфильтративные тени. Заболевание, как правило, протекает нетяжело, характеризуется гладким течением и отсутствием дыхательной недостаточности или слабой ее выраженностью. В то же время у детей с иммунодефицитами, серповидно-клеточной анемией, с тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями, а также у пациентов с синдромом Дауна имеется риск развития осложненных форм микоплазменной пневмонии [8, 19, 22].

Учитывая, что основными возбудителями внебольничной пневмонии являются *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и *M. pneumoniae*, а также принимая во внимание различия в чувствительности указанных возбудителей к бета-лактамам антибиотикам (высокая чувствительность у пневмококка и природная резистентность у микоплазмы), очень важно провести своевременную дифференциальную диагностику между ними. Правильная оценка данных эпиданамнеза, клинических особенностей заболевания и результатов проведенного обследования позволит, вовремя уточнив этиологию заболевания, сделать правильный выбор стартовой этиотропной терапии (табл. 1).

● **Таблица 1.** Пневмококковая и микоплазменная пневмонии у детей: дифференциальный диагноз

● **Table 1.** Pneumococcal and mycoplasma pneumonia in children: differential diagnosis

Пневмококковая пневмония	Анализируемые данные	Микоплазменная пневмония
У детей старше 6 мес. – встречается в любом возрасте	Возраст	Преимущественно школьный
Вспышки нетипичны	Эпид. анамнез	Типичны вспышки в семье и организованном коллективе
Острое	Начало заболевания	Острое
Фебрильная, стойкая	Лихорадка	Фебрильная, быстро трансформируется в субфебрильную
Выражен	Токсикоз	Выражен слабо
Как правило, выражена	Одышка	Как правило, выражена слабо
Положительный	Клинический эффект от назначения бета-лактамов антибиотиков	Отсутствует

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ

Учитывая отсутствие специфических клинических признаков *M. pneumoniae*-инфекции, верификацию заболевания проводят на основании результатов лабораторного обследования. При этом особо следует отметить, что в силу ряда причин классические микробиологические методы малопригодны для выявления *M. pneumoniae*. В связи с этим основными методами верификации микоплазменной инфекции в настоящее время являются: иммунофлуоресценция (ИФ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА). Благодаря ИФ и ПЦР в биологических образцах пациента (мазки из зева, мокрота, трахеобронхиальный аспират) обнаруживают, соответственно, антигены или геном возбудителя, а при помощи ИФА – специфические иммуноглобулины IgM, IgA, IgG в сыворотке крови. Обнаружение специфических IgM свидетельствует о текущей или недавно перенесенной *M. pneumoniae*-инфекции. Наличие активного инфекционного процесса микоплазменной этиологии подтверждается также 4-кратным и более нарастанием титра IgG антител к *M. pneumoniae* (4-кратная позитивная сероконверсия) при исследовании парных сывороток. При этом лабораторная диагностика респираторного микоплазмоза считается оптимальной, если используется комбинация методов, направленных на выявление в исследуемых материалах (назофарингальная слизь, мокрота, плевральный экссудат и др.) антигенов возбудителя методом ИФ или его генома при помощи ПЦР, а также специфических антител IgM и IgG в сыворотке крови, учитывая сохраняющуюся вероятность ложноположительных или ложноотрицательных результатов исследований, выполняемых изолированно¹ [5–7, 12, 16–19, 22, 23, 24–27].

ТЕРАПИЯ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

Этиотропная терапия микоплазменной пневмонии у детей в возрасте до 8 лет проводится макролидными антибиотиками. У детей старше 8 лет и у подростков для лечения может также использоваться доксициклин, однако он применяется значительно реже [14, 15, 17–19]. Выбор антибиотиков указанных групп обусловлен их высокой эффективностью при *M. pneumoniae*-инфекции. Следует еще раз подчеркнуть, что возбудитель микоплазмоза обладает природной резистентностью к бета-лактамам антибиотикам, в связи с чем их не применяют при данной инфекции.

Согласно данным портала AMRmap (онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России², представленная МАКМАХ и

НИИИХ), устойчивость *M. pneumoniae* к макролидам за 20017–2018 гг. составила около 15%. При этом следует отметить, что джозамицин обладает более высокой микробиологической активностью, чем азитромицин и кларитромицин) [28].

При выборе макролидного антибиотика для лечения детей с микоплазменной инфекцией необходимо обращать внимание не только на безопасность и эффективность препарата, но и на удобство его применения. Так, недавно в России появились детские формы препарата Вильпрафен® (джозамицин) в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. При этом препарат Вильпрафен® выпускается в нескольких лекарственных формах и дозировках. Лекарственная форма «гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь» создана специально для детей в трех дозировках: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл и 500 мг/5 мл³.

Вместе с препаратом в комплекте содержится специальный шприц с делениями и метками, соответствующими весу ребенка. Данный шприц используется для точной дозировки и приема приготовленной суспензии внутрь. Набираемый шприцем объем суспензии, соответствующий массе тела ребенка, содержит дозу препарата на один прием. Препарат принимают равными частями 2 раза в сутки:

■ препарат Вильпрафен® в дозе 125 мг/5 мл предназначен для младенцев с массой тела 2–5 кг и укомплектован шприцем, который градуирован от 2 до 5 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 0,5 кг и дозе препарата Вильпрафен® 12,5 мг;

■ препарат Вильпрафен® в дозе 250 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 5–10 кг и укомплектован шприцем, который градуирован от 2 до 10 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 1 кг и дозе препарата Вильпрафен® 25 мг;

■ препарат Вильпрафен® в дозе 500 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 10–40 кг и укомплектован шприцем, который градуирован от 2 до 20 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 1 кг и дозе препарата Вильпрафен® 25 мг⁴.

Механизм действия препарата связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосомы. В терапевтических концентрациях, как правило, оказывает бактериостатическое действие, замедляя рост и размножение бактерий. При создании в очаге воспаления высоких концентраций возможен бактерицидный эффект⁵. Джозамицин высокоактивен в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes* и др.) и отдельных грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella spp.*, *Brucella spp.* и др.), а также проявляет высокую активность в отношении атипичных воз-

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019, 254 с. Режим доступа: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitar-no-epidemiologicheskogo-bлагополучiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>. (Обращение: 03.09.2019).

² Руководство пользователя. Режим доступа: <https://amrmap.ru/>.

³ Вильпрафен®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f631e6-f7c3-4f01-be36-a28998442142&t=. (Обращение: 07.09.2019).

⁴ Там же.

● **Таблица 2.** Клиническая эффективность суспензии джозамицина в зависимости от типа инфекции
 ● **Table 2.** Clinical efficacy of josamycin suspension depending on the type of infection

Инфекция	Число пациентов*	Положительная оценка лечения		Общий уровень излечения, N (%)
		Очень хорошо, N (%)	Хорошо, N (%)	
Верхние дыхательные пути	1 158	586 (50,6)	539 (46,60)	1125 (97,2)
Парареспираторная инфекция	193	110 (57,0)	80 (41,4)	190 (98,4)
Бронхит	328	136 (41,4)	180 (54,9)	316 (96,3)
Пневмония	37	13 (36,1)	23 (62,2)	36 (97,3)
Стоматологическая инфекция	27	14 (51,9)	12 (44,4)	26 (96,3)
Инфекция кожи и мягких тканей	14	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (100,0)
Скарлатина	19	15 (78,9)	4 (21,1)	19 (100,0)
Коклюш	104	34 (32,7)	66 (63,5)	100 (96,2)

* 28 пациентов было исключено.

будителей (*Chlamydomphila spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*). Джозамицин устойчив к механизму резистентности эффлюкс (активное выведение антибиотика из клетки) и благодаря этому сохраняет активность против стрептококков, резистентных к 14- и 15-членным макролидам (кларитромицин, азитромицин и др.). При этом резистентность *S. pneumoniae* к джозамицину встречается значительно реже, лишь около 15% штаммов, чем к 14- и 15-членным макролидам, до 30-40% штаммов. Джозамицин не активен в отношении энтеробактерий, поэтому незначительно влияет на микрофлору желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь джозамицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не влияет на его биодоступность. Максимальная концентрация джозамицина в плазме достигается примерно через 1 ч после приема. Джозамицин хорошо распределяется в органах и тканях (за исключением головного мозга), создавая концентрации, превышающие плазменную и сохраняющиеся на терапевтическом уровне длительное время. Особенно высокие концентрации джозамицин создает в легких, миндалинах, слюне, поте и слезной жидкости. Следует отметить, что концентрация препарата в мокроте превышает концентрацию в плазме в 8–9 раз³ [29].

Препарат назначается детям из расчета 50 мг/кг/сут., при этом суточная доза должна быть разделена на 2 равных приема – по 25 мг/кг утром и 25 мг/кг вечером. Курс этиотропного лечения при микоплазменной инфекции составляет 7–10 дней. Своевременное назначение адекватной терапии позволяет быстро добиться положительной динамики – в течение нескольких дней купируются катаральные симптомы, уменьшается интенсивность и частота кашля, улучшается аускультативная картина в легких.

Эффективность и безопасность суспензии джозамицина была изучена в проспективном многоцентровом исследовании, в которое было включено 1908 детей (средний возраст 5,27 лет). Респираторные инфекции были основным диагнозом. Препарат применялся в дозировке 50 мг/кг/сутки в два приема, средняя продолжительность лечения составила 7,31 дня. Джозамицин продемонстрировал высокую клиническую эффективность (97,1%) в лечении бактериальных инфекций у детей (подробнее в табл. 2). Препарат хорошо переносился, частота

● **Таблица 3.** Восприятие лечения суспензией джозамицина
 ● **Table 3.** Perception of josamycin suspension therapy

Восприятие лечение	Число пациентов	% пациентов
Приятное	1524	79,9
Приемлемое	274	19,6
Неприятное	10	0,5

нежелательных побочных реакций, связанных с приемом препарата, составила 3,3%. Большинство пациентов воспринимали лечение хорошо (табл. 3). [30].

Учитывая, что в педиатрии безопасности лечения уделяется особое внимание, считаем целесообразным и обязательным обсудить эти вопросы отдельно. Необходимо подчеркнуть, что Вильпрафен обладает значительно менее выраженным мотилиноподобным действием (ускорение перистальтики) на тонкий кишечник, чем 14-, 15-членные макролиды, что существенно снижает случаи тошноты и рвоты, нередкие при применении других макролидов. Препарат не назначается, если в анамнезе пациента имеются указания на повышенную чувствительность к джозамицину или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Противопоказаниями являются также дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, тяжелые нарушения функции печени. При использовании препарата Вильпрафен® нецелесообразно одновременно назначать эбастин, терфенадин, астемизол, карбамазепин, ксантиновые производные, дигоксин, непрямые антикоагулянты и др., т.к. это может увеличить риск побочных эффектов⁵ [29]. Особо следует отметить предупреждения US FDA в отношении кардиотоксичности азитромицина, кларитромицина и рекомендации не применять эти препараты у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками. ВОЗ отмечает, что применение макролидов с длительным периодом полувыведения, в первую очередь азитромицина, связано со значительным ростом резистентности респираторных патогенов как ко всему классу макролидов, так и к бета-лактамам, в связи с ко-селекцией полирезистентных штаммов возбудителей.

⁵ Вильпрафен®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f631e6-7c3-4f01-be36-a28998442142&t=. (Обращение: 07.09.2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итоги обсуждаемых вопросов, следует еще раз подчеркнуть, что на современном этапе в арсенале врачей-педиатров имеются высокоэффективные этиотропные препараты для лечения респираторной *M. pneumoniae*-инфекции. При этом назначение антибактериальных препаратов является обязательным при микоплазменной пневмонии, а также в случае развития других форм респираторной *M. pneumoniae*-инфекции (фарингит, бронхит и др.) у детей с серповидно-клеточной анемией, синдромом Дауна, иммунодефицитом, врожденными или приобретенными поражениями

органов дыхания и сердца. Учитывая трудность дифференциальной диагностики респираторных инфекций, вызванных *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, а также принимая во внимание значительно более высокую микробиологическую активность 16-членного макролида джозамицина в отношении данных возбудителей, чем 14-, 15-членных макролидов (азитромицин, кларитромицин) и его благоприятный профиль переносимости, рекомендуется приоритетное применение джозамицина в педиатрической практике.



Поступила / Received 15.10.19
Отрецензирована / Review 30.10.19
Принята в печать / Accepted 13.11.19

Список литературы

- Лисин В.В., Коренько И.Е. Респираторный микоплазмоз. М., 1988. 90 с.
- Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Российская академия медицинских наук. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина; 1995. 287 с.
- Waites K.B., Talkington D.F. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697–728. doi: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Респираторный микоплазмоз у детей. *РМЖ.* 2004;13(7):773–777. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Respiratornyy_mikoplazmoz_u_detey/.
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-медиа; 2007. 816 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/pokrovskiy-vi-pak-sg-ni-briko-ni-danilkin-bk-infekcionnye-bolezni-i-epidemiologiya_2061202d7c7.html.
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 688 с. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970423417.html>.
- Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: «ПедиатрЪ»; 2012. Режим доступа: <https://www.litres.ru/v-k-tatochenko/bolezni-organov-dyhaniya-u-detey-prakticheskoe-rukovodstvo-19396040/>.
- Wang K., Gill P., Perera R., Thomson A., Mant D., Hamden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Data base of Systemic Reviews.* 2012;(10):CD009175. Available at: https://www.cochrane.org/CD009175/ARI_clinical-symptoms-and-signs-for-the-diagnosis-of-mycoplasma-pneumoniae-in-children-and-adolescents-with-community-acquired-pneumonia.
- Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Пульс; 2013. 260 с.
- Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(6):108–114. doi: 10.15690/vsp.v12i6.884.
- Spuesens E.B.M., Fraaij P.L.A., Visser E.G., Hoogenboezem T., Hop W.C.J., van Adrichem L.N.A., Weber F., Moll H.A., Broekman B., Berger M.Y., van Rijsoort-Vos T., van Belkum A., Schutten M., van Rossum A.M.C. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: An Observational Study. *PLOS Medicine.* 2013;10(5):e1001444. doi: 10.1371/journal.pmed.1001444.
- Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б., Ким С.С., Прадед М.Н., Пономаренко О.А., Зубкова И.В. Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей. *Педиатрия.* 2014;93 (3):46–55. Режим доступа: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=335§ion=3981>.
- Спичак Т.В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем. *Педиатрия.* 2015;6(94):128–133. Режим доступа: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=349§ion=4492>.
- Геппе Н.А., Розникова Н.Н., Волков И.К. и др. Внебольничная пневмония у детей: Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с.
- Спичак Т.В., Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д., Геппе Н.А., Дронов И.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Малахов А.Б., Мумладзе Э.Б., Урсова Н.И. Об изменениях в педиатрическом разделе Российских практических рекомендаций по выбору антибиотиков у детей при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2016;(2):6–9. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2016/ob_izmeneniyakh_v_pediatricheskom_razdele_rossijskikh_prakticheskikh_rekomendatsiy_po_vyboru_antibio/.
- Ieven M. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. Educational Workshop 07: Mycoplasma pneumoniae: epidemiology, diagnosis and treatment. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015. Available at: <https://www.esccmid.org/ESGMI>. (Обращение: 25.08.2019).
- Заплатников А.Л., Майкова И.Д., Леписева И.В. Респираторный микоплазмоз в практике врача-педиатра. *Медицинский совет.* 2016;(1):157–161. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-157-161.
- Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфекция у детей. *РМЖ.* 2017;(5):327–334. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mikoplazmennaya_infekciya_u_detey_obzor_literatury/.
- Mycoplasma pneumoniae and other Mycoplasma species infections. *Red Book: 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed.*, Ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:573–575. Available at: <https://redbook.solutions.aap.org/chapter.aspx?sectionid=189640137&bookid=2205>.
- Клембовский А.И. Микоплазменная пневмония. Морфологическая характеристика и особенности патогенеза острого воспаления легких у детей. В кн.: Каганов С.Ю., Вельтищев Ю.Е. (ред.). *Пневмонии у детей.* М.: Медицина; 1985:83–85.
- Kannan T.R., Coalson J.J., Cagle M., Musatova O., Hardy R.D., Baseman J.B. Synthesis and distribution of CARDS toxin during Mycoplasma pneumoniae infection in a murine model. *J Infect Dis.* 2011;(204):1596–1604. doi: 10.1093/infdis/jir557.
- Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., Kaplan S.L., Mace S.E., McCracken G.H. Jr., Moore M.R., St Peter S.D., Stockwell J.A., Swanson J.T. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):25–76. doi: 10.1093/cid/cir531.
- Спичак Т.В. Микоплазменная пневмония у ребенка. *Медицинский совет.* 2018;(6):71–76. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-71-76.
- Nilsson A.C., Bjorkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology.* 2008;(8):93. doi: 10.1186/1471-2180-8-93.
- Thurman K.A., Walter N.D., Schwartz S.B., Mitchell S.L., Dillon M.T., Baughman A.L., Deutscher M., Fulton J.P., Tongren J.E., Hicks L.A., Winchell J.M. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of Mycoplasma pneumoniae in community outbreaks. *Clin Infect Dis.* 2009;(48):1244–1249. doi: 10.1086/597775.
- Chang H.Y., Chang L.Y., Shao P.L., Lee P.I., Chen J.M., Lee C.Y., Lu C.Y., Huang L.M. Comparison of realtime polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of Mycoplasma pneumoniae infection in children

- with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(2):137-44. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.015.
27. Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б. *Атипичные инфекции при респираторной патологии у детей: учебное пособие.* М.: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; 2018. 56 с.
 28. Ou G. et al. In vitro subminimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Hippokratia.* 2015;19(1):57-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574589/>.
 29. Стрauchинский Л.С., Козлов С.Н. *Макролиды в современной клинической практике.* Смоленск: Русич; 1998. 304 с. Режим доступа: <http://microbiology.ru/books/macrolid/intro.shtml>.
 30. Privitera G. et al. Clinical multicentre trial with josamycin propionate in paediatric patients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1984;4(3):201-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6386705>.
-
- ## References
1. Lisin V.V., Korenyako I.E. *Respiratory mycoplasmosis.* Moscow; 1988. 90 p.
 2. Prozorovskiy S.V., Rakovskaya I.V., Vul'fovich Yu.V. Russian Academy of Medical Sciences. *Medical mycoplasmatology.* Moscow: Meditsina; 1995. 287 p.
 3. Waites K.B., Talkington D.F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697-728. doi: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004.
 4. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L. Respiratory mycoplasmosis in children. *RMZH = RMJ.* 2004;(13):773-777. (In Russ). Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Respiratornyy_mikoplazmoz_u_detey/.
 5. Pokrovskiy V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. *Infectious diseases and epidemiology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 816 p. Available at: https://www.studmed.ru/pokrovskiy-vi-pak-sg-ni-briko-ni-danilkin-bk-infekcionnye-bolezni-i-epidemiologiya_2061202d7c7.html.
 6. Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. *Infectious diseases in children.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 688 p. Available at: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970423417.html>.
 7. Tatochenko V.K. *Respiratory diseases in children. Practical guide.* Moscow: Peditr; 2012. Available at: <https://www.litres.ru/v-k-tatochenko-bolezni-organov-dyhaniya-u-detey-prakticheskoe-rukovodstvo-19396040/>.
 8. Wang K., Gill P., Perera R., Thomson A., Mant D., Hamden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Data base of Systemic Reviews.* 2012;(10):CD009175. Available at: <https://www.cochrane.org/CD009175/ARI/clinical-symptoms-and-signs-for-the-diagnosis-of-mycoplasma-pneumoniae-in-children-and-adolescents-with-community-acquired-pneumonia>.
 9. Samsyagina G.A. *Respiratory tract infections in young children.* Moscow: Puls; 2013. 260 p.
 10. Savenkova M., Savenkov M.P., Samitova E.R., Bullikh A.V., Zhuravleva I.A., Yakubov D.V., Kuznetsova E.S. *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical types, variations of clinical course and diagnostic mistakes. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics.* 2013;12(6):108-114. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v12i6.884.
 11. Spuesens E.B.M., Fraaij P.L.A., Visser E.G., Hoogenboezem T., Hop W.C.J., van Adrichem L.N.A., Weber F., Moll H.A., Broekman B., Berger M.Y., van Rijsoort-Vos T., van Belkum A., Schutten M., van Rossum A.M.C. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: An Observational Study. *PLOS Medicine.* 2013;10(5):e1001444. doi: 10.1371/journal.pmed.1001444.
 12. Spichak T.V., Katosova L.K., Yatsyishina S.B., Kim S.S., Praded M.N., Ponomarenko O.A., Zubkova I.V. Critical perspectives for the results of laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia of mycoplasma etiology in children. *Pediatriya = Pediatrics.* 2014;93(3):46-55. (In Russ). Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=335§ion=3981>.
 13. Spichak T.V. Respiratory mycoplasma infection in children: how we advanced in solving problems? *Pediatriya = Pediatrics.* 2015;6(94):128-133. (In Russ). Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=349§ion=4492>.
 14. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K. et al. *Community-acquired pneumonia in children: Clinical guidelines.* Moscow: Original-maket; 2015. 64 p.
 15. Spichak T.V., Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Geppe N.A., Dronov I.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Malakhov A.B., Mumladze E.B., Ursova N.I.. Changes in the pediatric section of Russian practical recommendations regarding the choice of antibiotics in children with upper and lower respiratory tract infections in outpatient practice. *Consilium Medicum. Pediatriya = Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)* 2016;(2):6-9. Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatriya/pediatriy-02-2016/ob_izmeneniyakh_v_pediatricheskom_razdele_rossiyskikh_prakticheskikh_rekomendatsiy_po_vyboru_antibio/.
 16. Ieven M. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae: epidemiology, diagnosis and treatment.* 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015. Available at: <https://www.escmid.org/ESGMI>.
 17. Zaplatnikov A.L., Maikova I.D., Lepiseva I.V. Respiratory mycoplasmosis in pediatrician's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(1):157-161. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-157-161.
 18. Zaytseva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. *Mycoplasma Infection in Children. RMZH = RMJ.* 2017;(5):327-334. (In Russ). Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mikoplazmennaya_infekciya_u_detey_obzor_literatury/.
 19. *Mycoplasma pneumoniae* and other *Mycoplasma* species infections. *Red Book: 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases. 13th ed.* Ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:573-575. Available at: <https://redbook.solutions.aap.org/chapter.aspx?sectionid=189640137&bookid=2205>.
 20. Klembovskiy A.I. *Mycoplasma pneumoniae.* Morphological characteristics and pathogenesis features of acute pneumonia in children. In the book: Kaganov S.Yu., Vel'tishchev Yu.E. (ed.). *Pneumonia in children.* Moscow: Meditsina; 1985:83-85.
 21. Kannan T.R., Coalson J.J., Cagle M., Musatovova O., Hardy R.D., Baseman J.B. Synthesis and distribution of CARDS toxin during *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. *J Infect Dis.* 2011;(204):1596-1604. doi: 10.1093/infdis/jir557.
 22. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., Kaplan S.L., Mace S.E., McCracken G.H.Jr., Moore M.R., St Peter S.D., Stockwell J.A., Swanson J.T. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.
 23. Spichak T.V. *Mycoplasma pneumoniae* in the child: what is the problem? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(6):71-76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-71-76.
 24. Nilsson A.C., Bjorkman P. Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology.* 2008;(8):93. doi: 10.1186/1471-2180-8-93.
 25. Thurman K.A., Walter N.D., Schwartz S.B., Mitchell S.L., Dillon M.T., Baughman A.L., Deutscher M., Fulton J.P., Tongren J.E., Hicks L.A., Winchell J.M. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in community outbreaks. *Clin Infect Dis.* 2009;(48):1244-1249. doi: 10.1086/597775.
 26. Chang H.Y., Chang L.Y., Shao P.L., Lee P.I., Chen J.M., Lee C.Y., Lu C.Y., Huang L.M. Comparison of realtime polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(2):137-44. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.015.
 27. Spichak T.V., Katosova L.K., Yatsyishina S.B. *Atypical infections in respiratory diseases in children: study guide.* Moscow: Sechenov First Moscow State Medical University; 2018. 56 p.
 28. Ou G. et al. In vitro subminimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Hippokratia.* 2015;19(1):57-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574589/>.
 29. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Macrolides in modern clinical practice.* Smolensk: Rusich; 1998. 304 p. (In Russ.) Available at: <http://microbiology.ru/books/macrolid/intro.shtml>.
 30. Privitera G. et al. Clinical multicentre trial with josamycin propionate in paediatric patients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1984;4(3):201-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6386705>.

Информация об авторах:

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., проректор по учебной работе, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Гирин Асия Ахмедовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии с курсом иммунологии и аллергологии, бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; e-mail: doctor_okb@mail.ru

Майкова Ирина Дмитриевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Короид Наталья Викторовна, врач-педиатр, заведующая 3-м инфекционным отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Леписева Инга Владимировна, врач-педиатр, главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская республиканская больница Республики Карелия»; 185000, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Свиницкая Виктория Иосифовна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Логачева Татьяна Сергеевна, к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Information about the authors:

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pro-Vice-Chancellor for Academic Affairs, Professor of Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Asiya A. Girina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics with Immunology and Allergology Module, Budgetary Institution of Higher Education of the Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40 Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous District – Yugra, 628011, Russia; e-mail: doctor_okb@mail.ru

Irina D. Maykova, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of the Moscow Department of Health; 28 Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Natal'ya V. Karoid, Paediatrician, Head of Department of Infectious Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of the Moscow Department of Health; 28 Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Inga V. Lepiseva, Paediatrician, Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution Republican Children's Hospital of the Republic of Karelia; 58 Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185000, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Viktoriya I. Svintsitskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Tat'yana S. Logacheva, Cand. of Sci. (Med.), Physician of Department of Radiation Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of the Moscow Department of Health; 28 Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии

Т.Е. Таранушенко✉, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

Резюме

Представленный обзор посвящен актуальным вопросам ведения пациентов с кашлем, включает литературные данные по эпидемиологии, клинической классификации, анализ причин, а также необходимые методы диагностики и направлений фармакотерапии кашля у детей. В статье уделено внимание дифференциальной диагностике различных патологических состояний и заболеваний, ведущим клиническим признаком которых является кашель. Приведена информация по лечению с характеристикой лекарственных препаратов, рекомендуемых для симптоматической терапии кашля, обозначены принципы рациональной противокашлевой и мукоактивной фармакотерапии.

Ключевые слова: дети, кашель, дифференциальный диагноз, противокашлевые средства, мукоактивная терапия

Для цитирования: Таранушенко Т.Е. Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):100-106. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-100-106.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy

Tatyana E. Taranushenko✉, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky; 2a Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia

Abstract

The presented review is devoted to topical issues of managing patients with cough, includes literature data on epidemiology, clinical classification, analysis of the causes, and the necessary diagnostic methods and lines of cough pharmacotherapy in children. The article focuses on the differential diagnosis of various pathological conditions and diseases, where cough is the leading clinical sign. The author provides information on treatment and characteristics of drugs recommended for symptomatic therapy of cough and indicates principles for rational antitussive and mucoactive pharmacotherapy.

Keywords: children, cough, differential diagnosis, antitussives, mucoactive therapy

For citation: Taranushenko T.E. Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):100-106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-100-106.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель относят к наиболее частым проблемам, с которыми обращаются к педиатру. Важно понимать, что кашель не всегда имеет отношение к респираторной патологии, является защитным рефлексом, направленным на очищение дыхательных путей, и возникает в условиях недостаточных (сниженных) функциональных возможностей «эскалаторного» механизма мукоцилиарного клиренса (быстрая смена давления и скорости воздуха в дыхательных путях при кашле отрывает от бронхов мокроту, инородные тела и другие внешние «загрязнения» и продвигает к трахее и гортани). Здоровые дети кашляют в среднем до 10 раз в день.

Наиболее сложной клинической проблемой для врачей общей практики и педиатров первичного звена является продолжительный кашель, вызывающий родительскую тревогу и требующий от врача понимания этиопато-

генетических механизмов этого симптома. До настоящего времени продолжают обсуждаться вопросы продолжительности «длительного» кашля, стартовые подходы к диагностике, поиск причинных факторов, дифференциальная диагностика, обоснования к применению специальных методов обследования, рекомендации по эффективному и безопасному лечению и т. д.¹ [1–3].

К основным раздражителям кашлевых рецепторов относят изменения во вдыхаемом воздухе (холодный или сухой воздух), поллютанты (дым, пыль), мокроту, назальную слизь, аллергены, воспаление, механическое воздействие (инородное тело, давление опухоли), гипервентиляцию, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), лекарственные препараты (иАПФ, β-блокаторы, цитостатики) и т. д. Формирование кашлевого рефлекса контролируется корой

¹ Таточенко В.К. Болезни органов дыхания. Практическое руководство. Новое дополненное издание. Москва. 2015; 396 с.

головного мозга, поэтому кашель может быть подавлен или вызван произвольно, раздражением рецепторов, расположенных вне органов дыхания.

Пять компонентов кашлевого рефлекса:

1. Кашлевые рецепторы, воспринимающие раздражение и передающие импульс на афферентные нервы [4]:
 - Аδ-кашлевые рецепторы, которые вызывают ощущение механического раздражения, осуществляют немедленную защиту дыхательных путей от аспирации кислого содержимого и инородных тел; стимуляция Аδ-кашлевых рецепторов не зависит от состояния коры головного мозга и может вызывать кашель даже при общей анестезии;
 - С-рецепторы, реагирующие на химическое раздражение и эндогенные воспалительные медиаторы, расположены в верхних отделах респираторного тракта и непосредственно инициируют кашлевой рефлекс; эффект С-волокон проявляется только у людей, находящихся в сознании;
 - TRPV1 (транзиторный рецепторный потенциалный ваниллоид-1) – наиболее изученный ноцицептивный рецептор в формировании кашля, реагирует на высокую температуру, низкий pH и капсаицин и различные ирригаторы (включая табачный дым);
 - TRPA1 (транзиторный рецепторный потенциалный анкирин-1) – недавно открытый кашлевой рецептор, который реагирует непосредственно на холод и различные ирригаторы (включая табачный дым). Предполагается, что рецепторы семейства TRP являются основным компонентом в формировании кашлевой гиперчувствительности (в экспериментах показано, что риновирус поражает нейроны человека и активирует TRPV1 и TRPA1 рецепторы) [5];
 - быстро и медленно адаптирующиеся рецепторы – сенсорные волокна, реагирующие на механические раздражители, расположены преимущественно в бронхиолах, стимулируются воспалительными медиаторами [6].
2. Афферентные нервы – чувствительные ветви блуждающего нерва, передающие возбуждение в центр кашля.
3. Кашлевой центр в продолговатом мозге, который организует скоординированную реакцию мышц через эфферентные нервы.
4. Эфферентные нервы (глоттофарингеальный, диафрагмальный, тройничный), передающие импульс на мышцы-эффекторы.
5. Эффекторы (дыхательные мышцы бронхов, гортани, грудной клетки, живота, диафрагмы), реагирующие рефлекторным сокращением.

Кашель является симптомом, при котором врачебная тактика сводится к пониманию причин и уточнению возможной нозологии (если это патологический кашель). Диагностический поиск зависит от проявления кашля и, как правило, требует комплексного подхода (табл. 1).

Оценка кашля выполняется с учетом следующих характеристик:

- время возникновения (утром, днем, вечером, ночью);
- периодичность (периодический, постоянный, приступообразный);

● **Таблица.** Наиболее вероятные нозологии в зависимости от характера кашля

● **Table.** The most probable nosologies depending on the nature of cough

Характер кашля	Возможная причина
Громкий, звучный	Трахеит, бронхит, пневмония, сдавление трахеи (опухолью, лимфатическими узлами, тимусом)
Грубый, лающий	Поражение гортани (ларингит, ларинготрахеит, папилломатоз гортани)
Приступообразный с репризами	Коклюш, паракклюш
Болезненный	Трахеит, плеврит
Утренний	Бронхоэктазы, хронический бронхит, желудочно-пищеводный рефлюкс
Ночной	Бронхиальная астма (БА), сердечная недостаточность, синусит, хронический бронхит, коклюш
Кашель и симптомы бронхиальной обструкции	БА, обструктивный бронхит, инородное тело бронхов, симптом хронической аспирации
Кашель и одышка	Пневмония, БА, сердечная недостаточность

- характер (непродуктивный или сухой, продуктивный или влажный);
- интенсивность (болезненный, безболезненный, покашливание, легкий, сильный);
- течение (острый – до 3 нед., подострый – от 4 до 8 нед., хронический – более 8 нед.).

Острый кашель, как правило, вызывается вирусной инфекцией верхних дыхательных путей и купируется в течение 3–4 нед. без антибиотиков или является симптомом инфекций нижних дыхательных путей (чаще острого бронхита вирусной или, реже, бактериальной этиологии); также возможны другие инфекционные или неинфекционные причины кашля. Метаанализ, суммирующий проспективные исследования по продолжительности кашля после острого эпизода, показал, что в 50% случаев кашель купируется к 10-му дню от начала заболевания, в 90% – на 25-й день болезни; принимая во внимание эти данные естественной эволюции острого кашля, предлагается считать 4 нед. «отсекающим сроком» острого кашля [3, 7, 8].

Длительный кашель является распространенным симптомом у детей. Согласно различным исследованиям у 5–10% школьников имеются указания на длительный эпизод кашля, а среди пациентов врача общей практики дети в возрасте от 5 до 15 лет с длительным кашлем составляют 2,5%. По ретроспективным данным (на основе медицинской документации), от 10 до 25% детей наблюдались у пульмонолога в связи с длительным кашлем. Ряд специалистов считают, что у детей следует считать кашель хроническим, если в течение 1 года этот симптом наблюдался чаще, чем 3–4 раза, и протекал без признаков острой инфекции (повышенной температуры, слабости, насморка и пр.). Согласно определению Британского

торакального общества, острым называют кашель длительностью <3 нед., хроническим (ХК) – >8 нед.; кашель продолжительностью 3–8 нед. находится в «серой зоне», т. к. нередки случаи острого кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), который может продолжаться достаточно долго (постинфекционный кашель) и разрешаться без специального лечения, с другой стороны, любой хронический кашель начинается как острый [9].

Эпидемиологические исследования показали, что продолжительность инфекционного кашля существенно зависит от этиологического фактора. Так, кашель продолжительностью до 4 нед. (острый кашель) чаще всего возникает на фоне ОРВИ, все симптомы которой купируются в течение 7–14 дней. Для кашля, сохраняющегося от 4 до 8 нед. (продолжительный кашель), наиболее распространенными причинами являются длительные инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, аденовирусами. Проспективные исследования выявили, что 12% случаев длительного кашля были связаны с *Mycoplasma pneumoniae*, а от 20 до 37% – *Bordetella pertussis*. В одном из исследований средняя продолжительность кашля составила при коклюше 118 дней (95% ДИ – от 82 до 154 дней), при микоплазменной инфекции – 39 дней (95% ДИ – от 24 до 54 дней) [10–12].

К основным причинам кашля продолжительностью 8 нед. и более (хронический кашель) относят бронхиальную астму, риносинусит (в т. ч. «постназальный затек»), затяжной бактериальный бронхит, факторы окружающей среды и ГЭР, вклад которого, как и аспирация кислого желудочного содержимого, в длительный и затяжной кашель остается предметом дискуссий. По современным представлениям, большинство случаев ГЭР связывают не с жидкостным, а с воздушным происхождением (естественное явление, препятствующее вздутию кишечника). В случаях кислотного рефлюкса возможным механизмом кашля признается воспаление верхних дыхательных путей, возникающее в ответ на повреждение эпителия пепсином, желчными кислотами или низким pH желудочного сока, нижние отделы респираторного тракта могут вовлекаться в этот процесс за счет аспирации. Важно, что выявление ГЭР у больного затяжным кашлем не означает обязательное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). По данным А.В. Chang et al. (обзор Cochrane с анализом 19 рандомизированных контролируемых клинических исследований), не обнаружено подтвержденной эффективности этих лекарственных средств ни у детей, ни у взрослых с затяжным кашлем. Рекомендации по применению ИПП обсуждаются только при наличии симптомов ГЭР, которые сопровождаются бронхиальной обструкцией [13].

В последние годы в пульмонологии обсуждается синдром кашлевой гиперчувствительности, при котором имеет место кашель, не объясняемый известными причинами, с постоянным ощущением раздражения в горле или за грудиной, дисфонией, осиплостью голоса и дисфункцией голосовых связок. Данное понятие применимо в отношении лиц, у которых кашель возникает как

результат кашлевой гиперчувствительности при воздействии раздражителей окружающей среды (табачного дыма, атмосферных выбросов, парфюмерных запахов и т. д.), а также при смене температуры вдыхаемого воздуха, речевой нагрузке, изменении положения тела [14]. Основой синдрома кашлевой гиперчувствительности считают избыточную активацию нейрональных механизмов: воспалительные медиаторы (например, субстанция Р), которые сенсибилизируют С-волокна в афферентных окончаниях центральных и периферических нервов, что приводит к электрической нестабильности нервных волокон и снижению порога их активации. Наряду с этим патофизиологической основой синдрома кашлевой гиперчувствительности может быть генетическая предрасположенность в виде полиморфизма генов TRPV1 или нейрокининовых рецепторов [16]. Кроме того, вирусные или бактериальные инфекции, запускающие механизм кашля, могут изменять экспрессию генов в нервных клетках афферентных путей с последующими фенотипическими изменениями. Повторные инфекции верхних дыхательных путей как наиболее частый пусковой механизм кашля относят к триггерам формирования гиперчувствительности кашлевого рефлекса. У большинства людей после элиминации возбудителя кашлевой рефлекс возвращается к нормальному уровню. Однако при неблагоприятном раскладе, когда имеется сочетание биологических, неврологических, генетических, иммунологических механизмов с факторами окружающей среды (температура воздуха, раздражители, загрязнители), кашель принимает затяжной и упорный характер. Кашлевая гиперчувствительность отличается от бронхиальной гиперреактивности, диагностируемой при проведении бронхопровокационного теста с метахолином, который воздействует непосредственно на мускариновые рецепторы в гладкомышечном слое нижних дыхательных путей и вызывает бронхоконстрикцию. Бронхиальная гиперреактивность (в частности, при БА) является гиперергической реакцией органа-мишени, а кашлевая гиперчувствительность – это реакция афферентных нервных окончаний преимущественно верхних дыхательных путей на химический или механический раздражитель с активацией сенсорных нейронов рефлекторной дуги и последующим кашлем.

Клинический подход к диагностике и лечению затяжного и длительного кашля² [1–3]:

1. Ориентационные вопросы должны быть направлены на уточнение наиболее распространенной инфекционной патологии (вирусной и бактериальной этиологии), сроков начала кашля, его развитие и качество, сопутствующие симптомы, риск аллергии, эффект проводимого лечения, наличие экологических триггеров и вакцинацию.
2. Оценка анамнеза жизни и истории развития заболевания включает поиск причин кашля в зависимости

² Таточенко В.К. Болезни органов дыхания. Практическое руководство. Новое дополненное издание. Москва. 2015; 396 с.

от его продолжительности. Целесообразно уточнять семейную историю респираторных заболеваний, особенности неонатального периода, наличие рецидивирующих респираторных инфекций, а также ситуации, не исключающие ингаляции инородного тела, признаки иммунодефицита, врожденных пороков развития, муковисцидоза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нервно-мышечных заболеваний, туберкулеза или интерстициальной легочной патологии.

3. Традиционный клинический подход включает объективную характеристику респираторного статуса (включая боль в груди, цианотичность кожи и слизистых, деформации грудной клетки, асимметрия проведения дыхательных шумов, патологические аускультативные феномены, свистящее дыхание, хрипы, аномальная аускультация сердца, одышка или тахипноэ и т. д.), указания на лихорадку, физическое и нервно-психическое развитие (нарушение кривой роста, белково-энергетическая недостаточность, дисфагия, миопатия).
4. Дополнительные исследования: если кашель длится более 8 нед., следует провести рентгенографию грудной клетки (исключить инфекцию, ателектаз, плеврит, инородное тело, состояние внутригрудных лимфатических узлов, тимуса и т. д.), спирометрию (для детей старше 6 лет, подозрение на БА) (проведение других диагностических тестов будет зависеть от клинических подозрений), анализ мокроты (при затяжном бактериальном бронхите).
5. Специальные методы обследования (МСКТ, ЭхоКГ, биопсия легких, бронхоскопия и другие) рекомендуются назначать с участием специалистов (пульмонологов, фтизиатров, кардиологов, иммунологов, ЛОР-врачей и т. д.).

Осложнения длительного кашля:

- Респираторные (бронхоконстрикция, спонтанный пневмоторакс, кровохарканье, пневмомедиастинум, ларингит).
- Гемодинамические (легочная гипертензия, нарушение ритма сердца, ТЭЛА).
- Церебральные (головные боли, головокружения, повышение венозного давления в момент пароксизма кашля с расстройством сознания и судорогами, которые развиваются на высоте кашлевого приступа, – беттолепсия).
- Кровоизлияния (субконъюнктивальные, в системе бронхиальных вен, в головной мозг), легочное кровотечение, кожные петехии и пурпуры.
- Скелетно-мышечные миалгии в области грудной клетки и брюшного пресса, увеличение паховых и формирование диафрагмальных грыж, боли по ходу анатомической проекции диафрагмы («диафрагмальные боли»), повышение уровня креатинфосфокиназы.
- Психосоциальные (ухудшение качества жизни, снижение физической и интеллектуальной активности больных, страх серьезной болезни, панические атаки).
- Урогенитальные (недержание мочи).

Лечение длительного кашля³ [1–3, 7, 9, 16]:

1. В случае длительного кашля рекомендуется избегать респираторных триггеров (табак, плесень, печи и камины).
2. При сухом кашле обеспечить увлажнение воздуха и обильное питье (не рекомендуются газированные воды и напитки из citrusовых).
3. Антибиотик рекомендуется при длительном влажном кашле (более 8 нед.), если есть подозрение на бактериальную этиологию бронхита (после исключения других основных причин). Исследование, опубликованное в 2012 г., установило связь между длительным влажным кашлем, наличием бронхиальной бактериальной инфекции и разрешением кашля после лечения амоксициллином и клавулановой кислотой у детей в амбулаторной практике.
4. Симптоматическое лечение для уменьшения продолжительности или интенсивности эпизодов кашля у детей.

К противокашлевым препаратам относят лекарственные средства, способные подавлять кашель как в центральном, так и в периферическом звене, а также мукоактивные препараты.

С учетом того, что кашель является защитным механизмом, направленным на очищение дыхательных путей, назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, должно быть строго обосновано. Так, в педиатрической практике лечение сухого кашля может быть оправдано в случаях навязчивого мучительного кашля, который нарушает самочувствие (невозможность сна, приема пищи), ухудшает состояние ребенка (рвота, угроза аспирации, приступы апноэ), значительно снижает качество жизни пациента: коклюш, ларингит, трахеит, новообразования дыхательных путей, плеврит, трахеобронхиальная дискинезия, переломы ребер.

К лекарственным препаратам для лечения (подавления) кашля относят (3 основные группы):

1. Опиоидные противокашлевые средства центрального действия, среди которых наиболее известным является кодеин. Действие препарата основано на взаимодействии с μ -опиатными рецепторами и подавлении функции кашлевого центра мозга. Противокашлевое действие опиоидных препаратов не является избирательным, может вызывать угнетение дыхательного центра, при регулярном применении кодеина отмечается привыкание и может развиваться зависимость. Кроме того, кодеин уменьшает дыхательный объем и секрецию бронхиальных желез, соответственно, приводит к повышению вязкости бронхиального секрета, что может ухудшить клиническую ситуацию. К побочным эффектам кодеина относят также тошноту, рвоту, атонию кишечника и мочевого пузыря, брадикардию, аритмию. С 1 июня 2012 г. в Российской Федерации прекращен оборот безрецептурных содержащих коде-

³ Таточенко В.К. Болезни органов дыхания. Практическое руководство. Новое дополненное издание. Москва. 2015; 396 с.

ин препаратов, их запрещено назначать детям в возрасте до 12 лет. Декстрометорфан – синтетическое противокашлевое средство, по химической структуре близкое к опиатам, по противокашлевому эффекту уступает опиоидным препаратам. Противокашлевое действие связано с подавлением активности кашлевого центра и блокады NMDA-рецепторов в ЦНС. В отличие от кодеина не обладает обезболивающим и успокаивающим эффектами, не наблюдается выраженного угнетения дыхательного центра, сухости во рту, а также подавления функции реснитчатого эпителия бронхов. Декстрометорфан входит в состав многокомпонентных препаратов для лечения кашля (туссин плюс, колдрекс), в педиатрической практике может быть рекомендован только для детей старше 6 лет.

2. Неопиоидные противокашлевые средства центрального действия: оригинальный бутамирата цитрат (Синекод), который после приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ, гидролизует до фенилмасляной кислоты и диэтиламиноэтокситанола, обладающих противокашлевой активностью. Препарат снижает возбудимость кашлевого центра, уменьшает раздражение слизистых, оказывает умеренное бронхорасширяющее действие, улучшает показатели спирометрии и оксигенации крови. Разрешен к применению с 2 мес. в форме капель, с 3 лет – в виде сиропа. Результаты недавно выполненного исследования показали хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Синекод в комплексной терапии инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей, быстрое купирование сухого кашля: начало действия с 1-го дня терапии и снижение интенсивности и частоты сухого кашля более чем на 4 балла к 8-му дню применения [17]. Кроме того, эффективность дозы, рассчитанной на однократный прием, сохраняется при длительном применении до 16 дней⁴.
3. Противокашлевые препараты периферического действия (преноксдиазин (либексин)), способные блокировать периферические звенья кашлевого рефлекса за счет снижения чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания, и небольшого бронхорасширяющего действия. По выраженности терапевтического эффекта значительно уступают препаратам центрального действия.

К лекарственным средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета, относят мукоактивные препараты (3 основные группы):

Мукокинетики прямого и рефлекторного действия – отхаркивающие препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно жидкого компонента бронхиального секрета. Препараты

рефлекторного действия способны раздражать рецепторы слизистой оболочки желудка, что увеличивает активность бронхиальных желез (мокрота становится более обильной, жидкой и легче откашливается, но повышается риск избыточности мокроты в легких, т. е. «заболачивания», что весьма нежелательно для детей со слабым кашлевым рефлексом) и усиливает сокращение мышц бронхов, но возможны тошнота, рвота и бронхоспазм.

Муколитики – препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета. Основными целями муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, регидратация, разжижение и стимуляция выведения.

Муколитическое действие содержащих тиол препаратов, в частности ацетилцистеина, реализуется в просвете бронхов и основывается на снижении вязкости мокроты за счет способности разрывать дисульфидные связи мукополисахаридов.

Мукоактивные препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета. Так, активный метаболит амброксол повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды, восстанавливает мукоцилиарный клиренс (за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта).

Мукорегуляторы – лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой оболочке бронхов. Механизм действия препаратов связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов в секрете бронхов (восстановление вязкости и эластичности слизи), по сути, мукорегуляторное действие заключается в уменьшении избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемой слизи.

Назначение муколитических и мукорегулирующих (отхаркивающих) средств детям до 2 лет должно быть строго обоснованным.

Рациональная мукоактивная терапия предполагает назначение препаратов с учетом конкретной клинической ситуации, прогнозируемого клинического эффекта и безопасности для пациента.

Учитывая, что наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью больного с кашлем является ОРВИ, важно понимать, что в острый период, когда кашель является защитным рефлексом, мукоактивные препараты в большинстве случаев не требуются. Применение муколитиков целесообразно у больного с ОРВИ с жалобами на влажный, но малопродуктивный кашель. Назначение препаратов, подавляющих кашель, оправдано только при сильном надсадном сухом кашле, нарушающем сон и дневную активность пациента. Одновременный прием противокашлевых и мукоактивных препаратов недопустим.

⁴ Materazzi F., Capano R., D'Urso B. Note terapeutiche sui butamirato citrato. Gazz.med.it. Arch.Sc.Med. 1984;143:229-232.

У детей при остром бронхите с симптомами непродуктивного кашля, одышки, свистящего дыхания, наличием сухих хрипов при аускультации легких следует рассмотреть назначение мукоактивной терапии. У пациентов с тяжелыми формами заболевания и нарушением бронхиальной проходимости эффективен небулайзерный путь введения препаратов. В случаях сочетания продуктивного кашля с бронхообструктивным синдромом рекомендуются комбинированные препараты с муколитическим и бронходилатирующим эффектами (аскорил). Особую важность имеет муколитическая терапия у больных пневмонией, т. к. адекватное отделение мокроты способствует более быстрому разрешению заболевания. В данной ситуации возможно сочетание различных препаратов (муколитиков и мукокинетиков) и путей их введения.

Важный компонент рациональной мукоактивной терапии – комбинирование фармакологических методов с

немедикаментозными средствами (дыхательная гимнастика, методы кинезотерапии, постуральный дренаж), что является эффективным дополнением к стандартному лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эффективный алгоритм диагностики и лечения кашля у детей должен быть ориентирован на комплексный подход, направленный на понимание причин, механизмов формирования этого симптома и обоснованную рациональную терапию. Лечение заболевания, сопровождающегося кашлем, должно проводиться под контролем врача, быть безопасным и ориентированным на современные клинические рекомендации. 

Поступила / Received 12.08.2019
Отрецензирована / Review 02.09.2019
Принята в печать / Accepted 10.09.2019

Список литературы

- Полякова А.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Алгоритмы лечения кашля и бронхообструкции у детей при острых респираторных заболеваниях. *Фарматека*. 2016;(14):25-33. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33638>.
- Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Филянская Е.Г., Алексеева А.А., Баранник В.А. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(1):112-116. doi: 10.15690/vsp.v12i1.566.
- Leconte S., Valentin S., Dromelet E., De Jonghe M. Prolonged Cough in Pediatric Population First Line Care, Belgian Guidelines. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2017;11(1):54-66. doi: 10.2174/1874306401711010054.
- Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология*. 2015;25(2):224-228. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228.
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. doi: 10.1186/s13601-015-0069-4.
- Sadofsky L.R., Ramachandran R., Crow C., Cowen M., Compton S.J., Morice A.H. Inflammatory stimuli upregulate transient receptor potential vanilloid1 expression in human bronchial fibroblasts. *Exp Lung Res*. 2012;38(2):75-81. doi: 10.3109/01902148.2011.644027.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196-209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
- Cough (acute): antimicrobial prescribing. Managing acute cough. *Guidelines in Practice by NICE*. February 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng120>.
- Morice A.H., McGarvey L., Pavord I.; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(1):11-24. doi: 10.1136/thx.2006.065144.
- Wang K., Fry N.K., Campbell H., Amirthalingam G., Harrison T.G., Mant D., Harnden A. Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;(348):3668. doi: 10.1136/bmj.g3668.
- Wang K., Chalker V., Bermingham A., Harrison T., Mant D., Harnden A. Mycoplasma pneumoniae and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(12):1047-1051. doi: 10.1097/INF.0b013e31822d9640.
- Philipson K., Goodyear-Smith F., Grant C.C., Chong A., Turner N., Stewart J. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. *British Journal of General Practice*. 2013;63(613):573-579. doi: 10.3399/bjgp13X670705.
- Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., Bieksiene K., Birring S.S., Chung K.F., Negro R.W.D., Dicpinigaitis P., Kantar A., McGarvey L.P., Pacheco A., Sakalauskas R., Smith J.A. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal*. 2014;(44):1132-1148; doi: 10.1183/09031936.00218613.
- Morice A.H. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*. 2010;(188):587-590. doi: 10.1007/s00408-009-9185-z.
- Smit L.A., Kogevinas M., Antó J.M., Bouzigon E., González J.R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A.E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M.A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respiratory Research*. 2012;(13):26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26.
- Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;(6):74-81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
- Евстифеева Г.Ю., Трусова О.Ю., Данилова Е.И., Суменко В.В. Клиническая эффективность лечения кашля в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2019;(2):194-198. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-194-198.

References

- Polyakova A.S., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Algorithm of treatment of cough in children with acute respiratory infections. *Pharmateca*. (In Russ.). 2016;(14):25-33. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33638>.
- Volkov K.S., Nisevich L.L., Namazova-Baranova L.S., Filyanskaya E.G., Alekseeva A.A., Barannik V.A. Cough in children: diagnostics and management. *Voprosy sovremennoj pediatrii* = *Current Pediatrics*. 2013;12(1):112-116. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i1.566.
- Leconte S., Valentin S., Dromelet E., De Jonghe M. Prolonged Cough in Pediatric Population First Line Care, Belgian Guidelines. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2017;11(1):54-66. doi: 10.2174/1874306401711010054.
- Chikina S.Y. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Pul'monologiya* = *Russian Pulmonology*. 2015;25(2):224-228. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228.
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. doi: 10.1186/s13601-015-0069-4.
- Sadofsky L.R., Ramachandran R., Crow C., Cowen M., Compton S.J., Morice A.H. Inflammatory stimuli upregulate transient receptor potential vanilloid1 expression in human bronchial fibroblasts. *Exp Lung Res*. 2012;38(2):75-81. doi: 10.3109/01902148.2011.644027.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline

- and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196-209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
8. Cough (acute): antimicrobial prescribing. Managing acute cough. *Guidelines in Practice by NICE*. February 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng120>.
 9. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I.; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(1):11-24. doi: 10.1136/thx.2006.065144.
 10. Wang K., Fry N.K., Campbell H., Amirthalingam G., Harrison T.G., Mant D., Harnden A. Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;(348): 3668. doi: 10.1136/bmj.g3668.
 11. Wang K., Chalker V., Bermingham A., Harrison T., Mant D., Harnden A. *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(12):1047-1051. doi: 10.1097/INF.0b013e31822d9640.
 12. Philipson K., Goodyear-Smith F., Grant C.C., Chong A., Turner N., Stewart J. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. *British Journal of General Practice*. 2013;63(613):573-579. doi: 10.3399/bjgp13X670705.
 13. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., Bieksiene K., Birring S.S., Chung K.F., Negro R.W.D., Dipinigitis P., Kantar A., McGarvey L.P., Pacheco A., Sakalauskas R., Smith J.A. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal*. 2014;(44):1132-1148; doi: 10.1183/09031936.00218613.
 14. Morice A.H. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*. 2010;(188):587-590. doi: 10.1007/s00408-009-9185-z.
 15. Smit L.A., Kogevinas M., Antó J.M., Bouzigon E., González J.R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A.E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M.A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respiratory Research*. 2012;(13):26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26.
 16. Orlova N.V. Management of cough in the review of current guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):74-81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
 17. Evstifeeva G.Yu., Trusova O.Yu., Danilova E.I., Sumenko V.V. Clinical efficiency of treatment of cough in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):194-198. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-194-198.

Информация об авторе:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Институт последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а; e-mail: tetar@rambler.ru

Information about the author:

Tatyana E. Taranushenko, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Head of Chair for Paediatrics, Institute for Graduate Studies, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2a Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia; e-mail: tetar@rambler.ru

Возможности терапии заболеваний полости носа и околоносовых пазух

С.А. Карпищенко^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpishchenkos@mail.ru

С.В. Баранская², ORCID: 0000-0003-0871-3833, e-mail: sv-v-b@yandex.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

В настоящее время патология полости носа и околоносовых пазух не имеет тенденции к снижению. Риносинусит при этом является одной из ведущих причин обращения пациентов к врачу. Помимо традиционной противовоспалительной, антибактериальной, противоотечной и антигистаминной терапии, широко используются средства, обладающие муколитическими свойствами. Так как в основе риносинусита лежит процесс нарушения мукоцилиарного клиренса, то секрет становится более вязким, густым и с выраженными адгезивными свойствами. Изменение состава назального секрета ведет к застою содержимого в синусах, что способствует бактериальной колонизации. Назначение муколитиков регулирует секрецию и нормализует вязкость секрета. В статье приведен пример клинического применения препарата Синупрет®.

Ключевые слова: риносинусит, вирусная инфекция, мукоцилиарный клиренс, терапия, дети, муколитики

Для цитирования: Карпищенко С.А., Баранская С.В. Возможности терапии заболеваний полости носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет*. 2019;(17):107-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment options of the nasal cavity and paranasal sinuses diseases

Sergey A. Karpishchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpishchenkos@mail.ru

Svetlana V. Baranskaya², ORCID: 0000-0003-0871-3833, e-mail: sv-v-b@yandex.ru

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., Saint Petersburg, 190013, Russia

² First Pavlov State Medical University; 6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Currently, the pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses is an urgent public health problem. Rhinosinusitis is one of the leading causes of patients seeking medical attention. In addition to traditional anti-inflammatory, antibacterial, decongestant and antihistamine therapy, agents with mucolytic properties are widely used. The basis of rhinosinusitis is a process of violation of mucociliary clearance. Sinonasal secretions in rhinosinusitis are more viscous, elastic, and adhesive than normal nasal mucus. A change in the composition of the nasal secretion leads to stagnation of the contents in the sinuses, promotes bacterial colonization. The appointment of mucolytics regulates secretion and normalizes the viscosity of the secretion. The article provides an example of the clinical use of Sinupret®.

Keywords: rhinosinusitis, viral infection, mucociliary clearance, therapy, children, mucolytics

For citation: Karpishchenko S.A., Baranskaya S.V. Treatment options of the nasal cavity and paranasal sinuses diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):107-111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многие заболевания ЛОР-органов патогенетически в своей основе несут экссудативную фазу воспаления. Такой процесс обусловлен особенностью строения слизистой оболочки респираторного тракта. Бокаловидные клетки активируются при нарушении функции слизистой оболочки. Меняются реологические свойства секрета, а в сочетании с отеком происходит нарушение функции пораженной области. Секрет становится более густым, вязким, с выра-

женными адгезивными свойствами. Это связано с увеличением выработки муцина из бокаловидных клеток и накоплением воспалительного экссудата. Эти нарушения наиболее характерны для синоназального тракта. Изменения свойств слизи в сочетании с потерей проходимости остий (естественных соустьев синусов) и уменьшение мукоцилиарного клиренса (МЦК) приводят к застою слизи в околоносовых пазухах. Присутствие этой слизи способствует хронизации воспаления, стимулирует образование биопленок и нарушает синоназальную флору [1].

Риносинусит (РС) является симптоматическим воспалением слизистой оболочки синоназального тракта с развитием отека и экссудативным компонентом, обусловленным инфекционным процессом, с общей длительностью менее 12 недель [2]. Заболеваемость РС в стране и мире велика и составляет серьезную нагрузку на систему здравоохранения [3]. Клинически РС проявляется заложенностью носа, затруднением носового дыхания, отделением из носа слизистого и слизисто-гнойного характера, стеканием слизи по задней стенке глотки. Также может отмечаться головная и/или лицевая боль. У детей ключевым симптомом считается кашель [4].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Ведущей причиной развития острого риносинусита (ОРС) является вирусная инфекция. При этом состоянии применим термин «риносинусит», который отражает путь распространения инфекции из полости носа. Отек слизистой оболочки вызывает блок остий, нарушается мукоцилиарный клиренс и функция местной иммунной системы. В результате этой патологической цепочки возникают условия для колонизации микроорганизмов. По данным литературы, от 5 до 13% вирусных инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) детей и взрослых могут прогрессировать до ОРС [5]. У пациентов детской возрастной группы РС может возникать и/или усугубляться аллергическим ринитом и аденоидитом [6]. Биопленки и бактериальные экзотоксины также участвуют в патогенезе риносинусита. Биопленки обеспечивают среду для патогенов и могут инициировать заболевание, а также способствовать снижению эффективности противомикробных препаратов. Этот факт подтверждается тем, что от 0,5 до 10% инфекций ВДП у детей переходят в бактериальный синусит [5].

Гиперсекреция густого слизистого или слизисто-гнойного секрета занимает ключевую позицию в патогенезе риносинусита как острого, так и хронического течения. Слизь характеризуется такими свойствами, как вязкоупругость и вязкость. Степень вязкоупругости позволяет осуществлять процесс передачи энергии от синоназальных ресничек к слизистой оболочке. Вязкость способствует перемещению слизи ресничками, что приводит к ее эвакуации при глотании. Повышение показателей вязкости и вязкоупругости нарушает МЦК. Этот эффект наблюдается при развитии РС. Снижение вязкоупругости и вязкости может являться критерием эффективности муколитической терапии. Исследования показали, что ирригационная терапия физиологическим раствором снижает вязкоупругость слизи у пациентов с синоназальной патологией, муковисцидозом и хроническим РС, улучшая качество жизни пациентов [1].

ТЕРАПИЯ

Лечение ОРС направлено на сокращение продолжительности клинической симптоматики, уменьшение выраженности проявлений, предотвращение осложнений, предупреждение хронизации процесса и улучшение

качества жизни пациентов. Вторично терапия должна быть направлена на минимизацию побочных эффектов.

Решение вопроса о необходимости антибиотикотерапии принимается на основе совокупности факторов, подтверждающих бактериальную природу заболевания. Нецелесообразная антибиотикотерапия способствует развитию резистентных штаммов. Использование строгих критериев диагностики позволяет назначить эмпирическую антибактериальную терапию. Во всех остальных случаях применяется симптоматическое лечение. К эмпирическим антимикробным препаратам относят амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. Применение пневмококковой вакцины привело к увеличению распространенности продуцирующих β -лактамазы штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Антибактериальные препараты второго ряда включают макролиды (кларитромицин, азитромицин), ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм), доксициклин, цефалоспорины II или III поколения (цефподоксим, цефиксим, цефдинир), клиндамицин и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин).

Тема об оптимальной продолжительности антимикробной терапии остается дискуссионной. По рекомендации последних гайдлайнов терапия у взрослых должна составлять 5–10 суток и 10–14 суток у детей. Некоторые исследователи указывают на необходимость двухнедельного курса антибиотиков. Ответ на этиотропное лечение формируется в течение 48–72 часов, отсутствие положительной динамики в сроки от 3 суток указывает на резистентность микроорганизмов или на неинфекционную природу заболевания.

Выбор противомикробного препарата должен основываться на данных бактериологического исследования с определением антибактериальной активности. При этом учитываются особенности конкретного возбудителя и его устойчивость к препаратам. Материал для проведения исследования предпочтителен из полости околоносовых пазух или их естественных соустьев, что позволяет избежать выявления «транзиторной» флоры. Часть исследований указывают на корреляцию между результатами культуральных данных при заборе материала из полости синуса и зоны естественного соустья. Стандартным подходом к лечению является эмпирическая антимикробная терапия.

Комплексное лечение РС включает использование солевых растворов, топических и системных деконгестантов, интраназальных глюкокортикостероидов, антигистаминных, муколитических и нестероидных противовоспалительных средств [7].

Среди анальгезирующей терапии первоначально рассматривают ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен.

При сохранении симптомов и неэффективности базовой терапии в последние годы начинают играть значительную роль вспомогательные препараты. Одним из динамично развивающихся направлений является фитотерапия – использование в лечении натуральных активных веществ, выделяемых из различных частей растений [5]. В документе EPOS-2012 указываются преимущества использования растительных веществ в качестве адъювантной терапии при ОРС.

Дополнительной линией терапии являются муколитики, которые назначаются в сочетании с антибиотиками и/или противоотечными средствами при бактериальном РС для уменьшения вязкости секрета. Однако остаются вопросы по эффективности терапии по причине отсутствия двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [8].

К дополнительным/альтернативным лекарственным средствам широко используемым при лечении как острого, так и хронического РС являются растительные лекарственные препараты. Однако в настоящее время трудно дать научное обоснование данной группе средств из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. На сегодняшний день существует только несколько рандомизированных исследований, выполненных для оценки эффективности растительных соединений при лечении ОРС. Эти исследования применимы лишь для части препаратов и не являются доказательными для всего спектра растительных лекарственных средств, используемых при лечении риносинусита. Таким образом, в настоящее время вопрос о назначении лекарственных средств растительного происхождения при риносинусите остается открытым (рекомендация С) [8].

Следует отметить растительный препарат с доказанной эффективностью – препарат Синупрет®. Эффективность препарата была подтверждена в клинических исследованиях, в которых он применялся как раз как вспомогательное средство лечения острого и хронического РС у взрослых и у детей [9]. Тсапесу с соавт. провели рандомизированное исследование *in vivo* путем интраназального введения *Streptococcus pneumoniae* мышам. Выявлена статистически значимая разница в группе применения препарата Синупрет® ($p < 0,01$). Работа Neubauer и März [9] продемонстрировала эффективность комбинированной терапии Синупретом с антибактериальными средствами.

Субботина М.В. и соавт. в 2009 г. опубликовали результаты контролируемого проспективного исследования, которое включало 40 детей (18 мальчиков и 22 девочки), госпитализированных для лечения острого гнойного среднего отита. Пациенты получали следующее лечение: деконгестанты, системную антибактериальную терапию, санацию полости носа и глотки и носа путем перемещения лекарственных средств по Проетцу или пункции верхнечелюстных пазух. Части пациентам (основная группа) назначали Синупрет®. В первой группе пациентов экссудат разрешился через 4,2 дня по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 7,7 дня ($p < 0,01$). На основании исследования был сделан вывод об эффективности препарата Синупрет® при комбинированном лечении острого гнойного среднего отита [3].

Синупрет® действует во многих направлениях, значительно облегчая симптомы риносинусита. В состав Синупрета входит комбинация частей пяти лекарственных растений:

- 1) Цветки первоцвета весеннего (*Primula veris*), оказывающие секретолитическое и противовоспалительное действие на слизистую оболочку дыхательных путей;

описаны противовирусный и антибактериальный эффекты этого компонента, воздействующие на этиологический фактор РС.

- 2) Корень горечавки желтой (*Gentiana lutea*). В корне растения содержатся активные компоненты с секретолитическим действием.
- 3) Цветки бузины черной (*Sambucus nigra*) обладают секретолитическими свойствами.
- 4) Трава щавеля (*Rumex acetosa*) применяется в качестве секретолитического, противовоспалительного и антибактериального средства.
- 5) Трава вербены (*Verbena officinalis*) оказывает отхаркивающее и противовирусное действие.

Лекарственное средство Синупрет® оказывает влияние на экссудативную фазу воспаления, снижает экссудативную активность слизистой, дезактивирует сенсибилизацию, уменьшает проницаемость сосудистой стенки и тормозит развитие воспалительной реакции. Воздействие на реологические свойства секрета позволяет восстановить функцию реснитчатого эпителия, что ускоряет эвакуацию патологического отделяемого из респираторного тракта. Синупрет®, согласно клиническим рекомендациям, имеет уровень доказательности класс I(B), что подтверждает его высокую эффективность.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СИНУПРЕТ

Проведена апробация применения препарата Синупрет® при лечении пациентов с ОРС. В исследование было включено 65 пациентов (41 женщина и 24 мужчины) в возрасте от 19 до 62 лет. Средний возраст составил 35,7 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов ($n = 35$ человек, 53,8%) получала системную антибактериальную терапию широкого спектра действия, деконгестанты, антигистаминные препараты и Синупрет в качестве муколитической терапии. Вторая группа пациентов ($n = 30$, 46,2%) получала только антибактериальные средства широкого спектра действия, деконгестанты и антигистаминные препараты. Главным критерием включения в исследование являлся подтвержденный диагноз острого бактериального риносинусита. При наличии хронического риносинусита, в том числе полипозного происхождения, пациенты не включались в исследование. Помимо системной и местной противовоспалительной терапии, пациентам проводилась пункция верхнечелюстных пазух. Лечебно-диагностическая манипуляция, помимо дренирования пазух, позволяла произвести забор материала для бактериологического исследования. Ретроспективно все результаты культурального исследования были проанализированы, и в исследование были включены лишь те образцы, в которых выявлялся рост патогенных микроорганизмов. Для оценки эффективности проведенного лечения были использованы клинико-лабораторные и рентгенологические показатели. Пункционное лечение проводилось на 1-, 3-, 5- и 7-е сутки от момента поступления пациента в стационар. Пациенты получали раз-

ную системную антибактериальную терапию: 17 пациентов (48,6%) 1-й группы и 18 пациентов (60%) 2-й группы получали амоксициллин/клавуланат, а 18 пациентов (51,4%) 1-й группы и 12 пациентов (40%) 2-й группы получали препараты цефалоспоринового ряда. В качестве деконгестантов использовалось действующее вещество ксилометазолин 0,1% в виде спрея. Из антигистаминной терапии назначался цетиризин в дозировке 10 мг 1 раз в сутки перорально.

В 1-й группе отмечен более быстрый регресс симптомов, отсутствие патологического содержимого при пункции верхнечелюстных пазух уже к пятым суткам от начала лечения. У пациентов 2-й группы такой показатель был достигнут у 11 пациентов (36,7%) лишь к 7-м суткам терапии.

Осложнений, аллергических реакций в обеих группах отмечено не было. Все пациенты были выписаны из стационара на 7–10-е сутки.

Вывод

Своевременные диагностика и начало терапии риносинусита способствуют хорошему прогностическому показателю лечения. Назначение антибиотикотерапии должно быть строго по показаниям, что позволит избежать развития резистентных штаммов микроорганизмов. При неосложненных и нетяжелых формах риносинусита применяется местное и системное противовоспалительное лечение. Назначение муколитиков показано на всех стадиях патологического процесса. Препараты этой группы оказывают влияние на характер секрета, способствуя его эффективному выведению. С этой целью хорошо себя зарекомендовал растительный лекарственный препарат Синупрет®.



Поступила / Received 15.09.2019
Отрецензирована / Review 01.10.2019
Принята в печать / Accepted 11.10.2019

Список литературы

1. Hardcastle T, Jain R., Radcliff F., Waldvogel-Thurlow S., Zoing M., Biswas K., Douglas R. The in vitro mucolytic effect of xylitol and dornase alfa on chronic rhinosinusitis mucus. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7(9):889–896. doi: 10.1002/alf.21970.
2. Скоулз М.А., Рамакришнан В.Р. (ред.). *Оториноларингология. Теория и практика*. Пер. с англ. Карпищенко С.А. (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с.
3. Будковская М.А., Артемьева Е.С. Особенности нарушений носового дыхания у пациентов с назальной обструкцией. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):16–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051901>.
4. Subbotina M.V., Kunitsyna M.N., Buksha I.A., Galchenko M.T., Platonenko O.I. The use of sinupret in the combined treatment of acute otitis media in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;(2):43–45. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332583>.
5. Magit A. Pediatric Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2014;47(5):733–746. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.003.
6. Brook I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2017;2(3):104–108. doi: 10.1002/lio2.67.
7. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.Э., Муратова Е.И. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. *Журнал оториноларингологии и респираторной патологии*. 2018;24(4):19–20. Режим доступа: http://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
9. Passali D., Loglisci M., Passali G.C., Cassano P., Rodriguez H.A., Bellussi L.M.A. Prospective Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of a Herbal Medicinal Product (Sinupret) in Patients with Acute Rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.

References

1. Hardcastle T, Jain R., Radcliff F., Waldvogel-Thurlow S., Zoing M., Biswas K., Douglas R. The in vitro mucolytic effect of xylitol and dornase alfa on chronic rhinosinusitis mucus. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7(9):889–896. doi: 10.1002/alf.21970.
2. Scholes M.A., Ramakrishnan V.R. (ed.). *Otorhinolaryngology. Theory and practice*. Translation from English by Karpishchenko S.A. (ed.). Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 704 p.
3. Budkovaya M.A., Artemyeva E.S. The specific features of nasal breathing disorders in patients with nasal obstruction. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. (In Russ.). 2019;18(1):16–23. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051901>.
4. Subbotina M.V., Kunitsyna M.N., Buksha I.A., Galchenko M.T., Platonenko O.I. The use of sinupret in the combined treatment of acute otitis media in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;(2):43–45. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332583>.
5. Magit A. Pediatric Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2014;47(5):733–746. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.003.
6. Brook I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2017;2(3):104–108. doi: 10.1002/lio2.67.
7. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Shakhnazarov A.E., Muratova E.I. Acute and chronic rhinosinusitis: additional opportunities for conservative therapy. *Zhurnal otorinolaringologii i respiratornoy patologii = Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):19–20. (In Russ.) Available at: http://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
9. Passali D., Loglisci M., Passali G.C., Cassano P., Rodriguez H.A., Bellussi L.M.A. Prospective Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of a Herbal Medicinal Product (Sinupret) in Patients with Acute Rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.

Информация об авторах:

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, и.о. директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; заведующий кафедрой оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: karpishchenkos@mail.ru

Баранская Светлана Валерьевна, врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения, младший научный сотрудник оториноларингологического отдела, Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: sv-v-b@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey A. Karpishchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Acting Director, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., Saint Petersburg, 190013, Russia, Head of Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: karpishchenkos@mail.ru

Svetlana V. Baranskaya, Otorhinolaryngologist, Chair for Otorhinolaryngology, Junior Researcher, Otorhinolaryngology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Teaching Assistant of Chair for General Medical Practice (Family Medicine), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia ; e-mail: sv-v-b@yandex.ru

Локальная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей

А.И. Сафина✉, ORCID: 0000-0002-3261-1143, e-mail: Safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

В статье рассматриваются возможности локальной антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях у детей. Несмотря на то что большинство острых респираторных инфекций вызвано вирусами, отмечается неоправданно высокое (до 70% и выше в разных странах) назначение врачами первичного звена антибактериальных препаратов. В то же время у детей раннего возраста, у детей с затяжным течением острой респираторной инфекции, а также у детей с хронической ЛОР-патологией имеется высокая вероятность бактериальной суперинфекции, что требует назначения антибактериальной терапии как в режиме лечения, так и, возможно, в режиме профилактики бактериальной суперинфекции. Препаратом выбора в этом случае должны быть антибиотики для местного (ингаляционного) применения, такие как Флуимуцил®-антибиотик ИТ, оказывающие воздействие непосредственно в очаге инфекции с достижением быстрого терапевтического эффекта, при этом без побочных эффектов, свойственных системным антибиотикам.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, бактериальная суперинфекция, антибиотики, Флуимуцил®-антибиотик ИТ

Для цитирования: Сафина А.И. Локальная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2019;(17):112-115. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-112-115.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Local antibiotic therapy for acute upper respiratory tract infections

Asiya I. Safina✉, ORCID: 0000-0002-3261-1143, e-mail: Safina_asia@mail.ru

Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education 36 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

The article discusses the possibilities of local antibiotic therapy for acute respiratory infections in children. Despite the fact that most acute respiratory infections are caused by viruses, unreasonably high (up to 70% and higher in different countries) prescription of antibacterial drugs by primary care physicians has been observed. At the same time, it is highly likely that bacterial superinfection may develop in young children, in children with a prolonged course of acute respiratory infection, as well as in children with chronic ENT pathology, which requires the prescription of antibacterial therapy both to treat and, possibly, to prevent bacterial superinfection. In this case, the drug of choice should be antibiotics for topical (inhalation) use, such as Fluimucil®-antibiotic IT, which act directly at the infection site with the achievement of a quick therapeutic effect, without side effects that are associated with systemic antibiotics.

Keywords: children, acute respiratory infections, bacterial superinfection, antibiotics, Fluimucil®-antibiotic IT

For citation: Safina A. I. Local antibiotic therapy for acute upper respiratory tract infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):112-115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-112-115.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции – самые распространенные инфекции детского возраста. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году», самое большое количество случаев заболеваний острыми респираторными инфекциями приходится на детей до 17 лет, их доля составляет

71,7%. Чаще ОРИ болеют дети в возрасте 1–2 лет – 112 981,86 на 100 тыс. населения и 3–6 лет – 106 996,16 на 100 тыс. населения [1].

ЭТИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Основными возбудителями острых респираторных инфекций являются вирусы, чаще всего вирусы гриппа,

респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы, риновирусы и др. [2], всего более 200 различных вирусов.

Использование методов молекулярной диагностики позволило установить, что не всегда мы имеем дело только с одним возбудителем, сегодня все чаще в различных комбинациях регистрируются микст-инфекции: от 10,2% до 69,79%, при этом два вируса являются этиологическими агентами ОРИ в 13,3–36,36%, три вируса – в 1,7–16,1%, четыре и более вируса – в 0,2–9,5% случаев [3–5]. Одним из наиболее частых возбудителей микст-инфекций являются риновирусы, а наиболее частым сочетанием – риновирус + РСВ [3]. Еще одной особенностью респираторных инфекций сегодня является отсутствие разницы в клинической картине моно- и микст-вирусных инфекций, т.е. нет клинической специфичности вирусных инфекций [4].

Однако в 5–10% случаев имеет место развитие бактериальных или вирусно-бактериальных респираторных инфекций вследствие изменения микробиоты респираторного тракта, нарушения мукозальной защиты (мукоцилиарный клиренс, MALT) и суперинфицирования бактериальными патогенами [6].

Вирусно-бактериальная и бактериальная природа ОРИ более характерна для детей раннего возраста, а также для детей, страдающих хронической ЛОР-патологией (аденоидные вегетации, хронический тонзиллит, синусит и др.). Наиболее частыми бактериальными возбудителями респираторных инфекций являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, которые способны вызывать инфекции как верхних, так и нижних дыхательных путей у детей [7].

Клинически ОРИ проявляются такими симптомами, как ринит, кашель, покраснение зева, повышение температуры тела, нарушение общего самочувствия ребенка. В последующем они могут сопровождаться развитием бактериальных осложнений как верхних (отит, синусит, тонзиллофарингит), так и нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония). Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и удлинению сроков выздоровления. Обычно на бактериальную природу острого респираторного заболевания указывает длительная (более 3 дней) фебрильная лихорадка, появление гнойного налета и слизисто-гнойного или гнойного отделяемого из носа, выраженная интоксикация, а также затяжной характер течения [8].

Применение большого количества лекарственных препаратов в случаях затяжного течения ОРИ не всегда успешно. Как правило, причинами безрезультативности служит несвоевременное и неадекватное этиотропное лечение. В подавляющем большинстве случаев врачам приходится назначать лечение детей интуитивно, т.к. предположение об этиологии ОРИ, ввиду схожести клинических проявлений вирусных и бактериальных инфекций на ранних этапах заболевания, во многом субъективно и зависит от личного опыта врача. Для каждой локализации бактериального процесса существует относительно немного вероятных возбудителей, что позволяет сделать

рациональный выбор антибиотика для стартовой терапии и предусмотреть замену в случае ее неэффективности [3].

Как показывают практика и данные многочисленных исследований, необоснованное назначение системных антибиотиков приводит к повышению риска побочных явлений, нарушению микробного биоценоза и способствует распространению лекарственной устойчивости возбудителя. Кроме того, при остром течении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей системные антибиотики не предотвращают бактериальную суперинфекцию и даже могут способствовать ее развитию из-за подавления нормальной микробиоты респираторного тракта [6].

ЛОКАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

К препаратам, которые могут эффективно и безопасно использоваться в лечении респираторных инфекций, относятся антибактериальные препараты местного действия, в частности Флуимуцил®-антибиотик ИТ, представляющий собой комбинацию антибиотика тиамфеникола глицинат ацетилцистеината и муколитика прямого действия N-ацетилцистеина. Тиамфеникол менее активен, чем некоторые защищенные пенициллины, по воздействию на *Streptococcus pneumoniae*, но активен в отношении многих штаммов, устойчивых к β-лактамам антибиотикам, внутриклеточных возбудителей (*Legionella*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*), штаммов *Staphylococcus aureus*, благодаря чему он может использоваться в качестве антибиотика первого выбора в терапии респираторных инфекций. N-ацетилцистеин (НАС) оказывает прямое муколитическое действие на патологический секрет за счет расщепления дисульфидных связей гликопротеидов слизи, значительно снижая вязкость секрета, а также протективное действие на клетки цилиарного эпителия, противовоспалительное и антиоксидантное действие. Кроме того, благодаря антиадгезивному эффекту НАС усиливается антибактериальная активность тиамфеникола. Препарат Флуимуцил®-антибиотик ИТ применяется местно и позволяет воздержаться от применения системного антибактериального препарата. При лечении многих респираторных заболеваний (риносинуситов, бронхитов и др.) ингаляционная терапия является очень важной и эффективной, поскольку позволяет доставлять лекарственное вещество непосредственно в очаг воспаления, использовать комбинацию препаратов с различными свойствами, снижает риск развития системных побочных действий. Для лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей с использованием лекарственных препаратов в аэрозольной форме могут применяться компрессорные небулайзеры с пульсирующей и непрерывной подачей аэрозолей (с генерацией аэрозольных частиц различного диаметра). Ингаляции длятся обычно не более 10 мин и могут повторяться до 3 раз в день. При затяжном течении ОРИ, сопровождающейся малопродуктивным кашлем, целесообразно ингаляционное введение тиамфеникола

глицинат ацетилцистеината. Муколитик НАС, входящий в состав препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ, обладает выраженной антиоксидантной активностью [9].

НАС оказывает прямое муколитическое действие за счет свободной сульфгидрильной группы, стимулирует секрецию менее вязких сиаломуцинов и усиливает двигательную активность ресничек дыхательного эпителия. Антиоксидантные свойства препарата реализуются разными путями: прямым – за счет соединения тиольных групп НАС непосредственно с электрофильными группами свободных радикалов и непрямым – благодаря усилению активности глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов с антиоксидантной активностью.

Проведенное в 2007 г. в Италии рандомизированное сравнительное с системным введением антибиотиков исследование, включавшее 817 пациентов, показало высокую клиническую и микробиологическую эффективность ингаляционного использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината для лечения инфекций верхних дыхательных путей, в т. ч. риносинуситов. При этом 100% врачей и пациентов, участвовавших в исследовании, отметили переносимость препарата как «отличную» или «хорошую», в отличие от антибиотиков, применявшихся системно [10].

В российском исследовании по оценке эффективности и безопасности применения препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ для ингаляционной терапии у детей у 60 пациентов (средний возраст $6,0 \pm 1,4$ года, из них 25% – часто болеющие) с ОРВИ, осложненным острым бронхитом или острым синуситом, также была показана его эффективность по сравнению со стандартной терапией [11]. Пациенты основной группы получали Флуимуцил®-антибиотик ИТ через небулайзер с предварительным разведением (5:3) 0,9%-ным раствором хлорида натрия 1 раз в день в рекомендуемой дозе: детям с массой тела менее 20 кг – 25 мг/кг, с массой тела 20 кг и более – по 500 мг в течение 7–10 дней. В контрольной группе проведена стандартная терапия, включавшая системные антибиотики, деконгестанты и муколитики внутрь. Были сделаны выводы, что ингаляционное введение препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ при ОРВИ, осложненных острым синуситом и/или острым бронхитом, приводит к выраженной положительной динамике более чем у 88% пациентов, что позволяет им рекомендовать препарат к широкому применению в амбулаторной педиатрической практике.

Н.А. Геппе и соавт. в 2016 г. исследовали эффективность и безопасность препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ при острых бронхитах у детей 3–14 лет. В исследование включили 55 пациентов, у которых на 5–7-й день болезни, несмотря на проводимую симптоматическую терапию, сохранялся интоксикационный синдром (нарушение самочувствия, субфебрильная или фебрильная лихорадка, кашель). Пациенты основной группы (34 ребенка) в качестве стартовой антибактериальной терапии получали Флуимуцил®-антибиотик ИТ с помощью небулайзеров в дозе 250–500 мг 2 р/сут в течение 7 дней. Пациенты контрольной группы (21 ребенок) в качестве стартовой антибактериальной терапии получали системный антибиотик из группы макролидов. Также пациенты контрольной группы получали дополнительно N-ацетилцистеин в возрастной дозировке перорально. Исследование показало, что Флуимуцил®-антибиотик ИТ эффективен в лечении детей с острым бронхитом: к 5-му дню лечения у 84% детей основной группы отмечено уменьшение частоты кашля и улучшение отхождения мокроты ($1,42 \pm 0,19$ балла по сравнению с контролем ($1,85 \pm 0,16$ балла) ($p < 0,05$)). Назначение препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ ингаляционно позволило не только сократить сроки лечения больных, но и снизить частоту назначения системных антибиотиков [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам клинических исследований, Флуимуцил®-антибиотик ИТ может с успехом применяться для лечения пациентов с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, сопровождающимися нарушением мукоцилиарного клиренса, а также в случае высокой вероятности бактериальной инфекции. В своей клинической практике мы должны руководствоваться лучшими результатами лечения при минимальном количестве побочных эффектов и отдаленных последствий терапии. Это в полной мере относится к локальной антибактериальной терапии. Вместе с тем отсутствие возрастных ограничений делает привлекательным использование препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ при различной патологии дыхательных путей у детей всех возрастных групп. 

Поступила / Received 01.10.2019
Отрецензирована / Review 15.10.2019
Принята в печать / Accepted 25.10.2019

Список литературы

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. Режим доступа: <https://gospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>.
2. Горелов А.В., Швеиц Е.Ю., Кондратьева Т.Ю., Евсеева Е.Л., Яцышина С.В., Шипулин Г.А. Клинические особенности боксавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*. 2008;6(4):11–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13053245>.
3. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019;91(5):731–737. doi: 10.1002/jmv.25379.
4. Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco M.A. et al. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Bronconeumol*. 2015;51(1):5–9. doi: 10.1016/j.arbr.2014.11.020.
5. Fillatre A, François C, Segard C, Duverlie G, Hecquet D, Pannier C, Roussel C, Zawadzki P, Brochet E, Castelain S. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol*. 2018;(102):27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
6. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *ПМЖ*. 2016;24(6):386–390. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/>

- pediatriya/Effektivnosty_primeneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detey/.
- Craven V., Everard M.L. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):72–76. doi: 10.1136/archdis-child-2012-302760.
 - Радзиг Е.Ю. Антибактериальные препараты при ЛОР-патологии у детей: показания и пути введения в организм. *Педиатрия*. 2013;92(1):111–117. Режим доступа: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=327§ion=3610>.
 - Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Zambon Group S.P.A, 2004.
 - Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607–17. doi: 10.1177/039463200702000319.
 - Саввина Н.В., Уварова А.В. Современная ингаляционная терапия острых заболеваний респираторного тракта у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010;5(4):92–95. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2010/tom-5-nomer-4/10054>.

References

- On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report. М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 2018. (In Russ.) Available at: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>.
- Gorelov A.V., Shvets E.Yu., Kondrafeva T.Yu., Evseyeva E.L., Yatsyshina S.B., Shipulin G.A. Clinical specificities of bocavirus infection in children. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2008;6(4):11–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13053245>.
- Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019;91(5):731–737. doi: 10.1002/jmv.25379.
- Martinez-Roig A., Salvadó M., Caballero-Rabasco M.A. et al. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Bronconeumol*. 2015;51(1):5–9. doi: 10.1016/j.arbr.2014.11.020.
- Fillatre A., François C., Segard C., Duverlie G., Hecquet D., Pannier C., Roussel C., Zawadzki P., Brochet E., Castelain S. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol*. 2018;102:27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
- Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in acute bronchitis in children. *RMZH = RML*. 2016;24(6):386–390. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Effektivnosty_primeneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detey/.
- Craven V., Everard M.L. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):72–76. doi: 10.1136/archdis-child-2012-302760.
- Radzig E.Yu. Antibacterial drugs for ENT pathology in children: indications and routes of administration. *Pediatriya = Pediatrics*. 2013;92(1):111–117. Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=327§ion=3610>.
- Chuchalin A.G., Soodaeva S.K., Avdeev S.N. Fluimucil: mechanisms of action and importance in the treatment of respiratory diseases. Moscow: Zambon Group S.P.A, 2004.
- Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607–17. doi: 10.1177/039463200702000319.
- Savvina N.V., Uarova A.V. Modern inhalation therapy of acute diseases of the respiratory tract in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2010;5(4):92–95. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2010/tom-5-nomer-4/10054>.

Информация об авторе:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: Safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy - Branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia Safina_asia@mail.ru

Уход за полостью носа при насморке у новорожденных и детей первых лет жизни – современные тенденции

Н.Э. Пайганова[✉], ORCID: 0000-0001-7823-5422, e-mail: Payganova-natella@yandex.ru

В.М. Зайцев, e-mail: doctor-zaytsev@yandex.ru

ООО «ЛОР-клиника доктора Зайцева»; 115054, Россия, Москва, 5-й Монетчиковский пер., д. 14

Резюме

В статье изложены особенности строения и функционирования слизистой оболочки полости носа у новорожденных и детей младшего возраста. Отмечено, что полость носа и околоносовых пазух служит в организме своеобразным кондиционером воздуха, обеспечивая почти 100% увлажнение, нагревание, фильтрацию и улавливание инородных частиц. При развитии патологии и функциональных нарушений у новорожденных и детей первого года жизни появляются серьезные последствия, такие как дыхательный дистресс или дискомфорт, нарушение цикла сна, повышенный риск обструктивного апноэ и трудности с кормлением. Проведен анализ роли и эффективности назального орошения с учетом концентрации раствора и вида устройства для орошения, отмечено влияние элиминационно-ирригационной терапии на мукоцилиарный клиренс и трофику эпителия слизистой оболочки полости носа. Доказано, что стандартное лечение (антибиотики, муколитики и местные назальные противоотечные средства) при терапии острого риносинусита у детей более эффективно, если в протокол лечения входит ирригация полости носа изотоническим раствором, при этом без побочных эффектов, в отличие от деконгестантов, использование которых ведет к риску тахифилаксии. Определена роль ирригационно-элиминационной терапии при профилактике патологии полости носа и околоносовых пазух и в составе комплексной терапии острых и обострения хронических риносинуситов у новорожденных и детей младшего возраста. Сделан акцент на наиболее распространенных ошибках при уходе за полостью носа у новорожденных и детей младшего возраста. Обозначены основные показания для использования аспиратора и капель Отривин Бэби и разъяснены основные позиции использования аспиратора Отривин Бэби. Описаны преимущества использования устройства Отривин Бэби, включающего аспиратор и капли стерильного изотонического раствора, для безопасного и эффективного ухода за полостью носа при насморке у новорожденных и детей первых лет жизни.

Ключевые слова: носовое дыхание, возрастные особенности строения, острые риниты, ирригационно-элиминационная терапия, аспиратор и изотонический раствор Отривин Бэби

Для цитирования: Пайганова Н.Э., Зайцев В.М. Уход за полостью носа при насморке у новорожденных и детей первых лет жизни – современные тенденции. *Медицинский совет*. 2019;(17):116-121. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-116-121.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nasal cavity care in newborns and young children with rhinitis: current trends

Natella E. Payganova[✉], ORCID 0000-0001-7823-5422, e-mail: Payganova-natella@yandex.ru

Vladimir M. Zaytsev, e-mail: doctor-zaytsev@yandex.ru

Doctor Zaitsev's ENT Clinic; 14, 5-y Monetchikovskiy per., Moscow, 115054, Russia

Abstract

The article describes the features of the structure and functioning of the nasal mucosa in newborns and young children. The remarkable thing is that the nasal cavity and paranasal sinuses serve as a particular air conditioner that provides almost 100% hydration, heating, filtering and catchment of foreign particles. The development of pathology and functional disorders in the newborns and young children have serious consequences, such as respiratory distress or discomfort, sleep cycle disorder, an increased risk of obstructive sleep apnea and difficulties with feeding. The authors analysed the role and efficacy of nasal irrigation taking into account the solution concentration and the type of irrigation device, and reported the effect of elimination-irrigation therapy on mucociliary clearance and trophic epithelium of the nasal mucosa. It has been proved that the standard treatment (antibiotics, mucolytics and local nasal decongestants) for acute rhinosinusitis in children is more effective, if the treatment protocol includes irrigation of the nasal cavity with isotonic solution, and not without adverse events, in contrast to decongestants, which use increases the risk for tachyphylaxis. The authors determined the role of irrigation and elimination therapy in the prevention of pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses and in the complex therapy for acute and exacerbation of chronic rhinosinusitis in newborns and young children. The most common mistakes in caring for the nasal cavity in newborns and young children are highlighted. The article identifies the main indications for the use of Otrivin Baby aspirator and drops, and clarifies the main positions for using Otrivin Baby aspirator. It also describes the advantages of using Otrivin Baby device, which includes an aspirator and sterile isotonic solution drops for safe and effective care for the nasal cavity in newborns and young children with rhinitis.

Keywords: nasal breathing, age-related structure features, acute rhinitis, irrigation and elimination therapy, Otrivin Baby aspirator and isotonic solution

For citation: Payganova N.E., Zaytsev V.M. Nasal cavity care in newborns and young children with rhinitis: current trends. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):116-121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-116-121.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дыхательная функция с рождения является ключевой в жизнедеятельности организма. Адекватный газообмен обеспечивает только носовое дыхание – воздух, проходя через полость носа, согревается, увлажняется и очищается от вредных примесей: пыли, различных загрязнений, бактерий, вирусов и аллергенов. Слизь, вырабатываемая слизистой оболочкой полости носа и околоносовых пазух, в объеме от 200 мл до 1 л в сутки, способствует увлажнению слизистой оболочки и эвакуации патогенного содержимого, поступающего извне.

Свободное дыхание носом особенно важно для новорожденных, т. к. способность активно дышать ртом появляется у детей только после полугода. Структуры полости носа в этом возрасте отличаются морфологической незрелостью и несовершенством функций, присущих старшим детям. Размеры полости носа у новорожденных и грудных детей относительно небольшие. Полость носа короче, уже и расположена ниже, чем у детей других возрастных групп, вследствие недоразвития лицевого скелета [1]. Наряду с малыми размерами полости носа имеет значение резкое сужение носовых ходов, закрытых хорошо развитыми носовыми раковинами. Нижние носовые раковины расположены низко, плотно прилегают к дну полости носа, вследствие чего нижние носовые ходы непроходимы для воздуха. Верхние и средние носовые ходы практически не выражены, дети вынуждены дышать через узкий общий носовой ход. Слизистая оболочка полости носа тонкая, с разветвленной капиллярной сетью, склонная к обильному выделению секрета. Эти особенности строения приводят к быстрому и легкому набуханию и сужению носовых ходов, что проявляется затруднениями носового дыхания [2].

Даже небольшой отек слизистой оболочки узкой и маленькой полости носа приводит к прекращению носового дыхания. Дети дышат часто и поверхностно. Сосание резко затруднено или невозможно, нарушен сон; ребенок беспокоен, плохо набирает вес, возможно присоединение диспепсии, гипертермии. Дыхание через рот приводит к аэрофагии с метеоризмом, еще более затрудняющим дыхание и приводящим к нарушению общего состояния ребенка [3].

При заложенности носа ребенок откидывает голову назад, чтобы было легче дышать (ложный опистотонус с напряжением родничка), возможны судороги.

Для этой возрастной группы характерен так называемый задний насморк, обусловленный скоплением инфицированной слизи в задних отделах носа, связанный с затруднением отхождения секрета в носоглотку из-за особенности строения хоан [4].

В детском возрасте воспалительный процесс в слизистой оболочке полости носа чаще, чем у взрослых, распространяется на носоглотку (аденоидит), слуховую трубу (у детей она короткая и широкая) с дальнейшим развитием отита, гортань, трахею, бронхи, легкие. Воспалительные заболевания околоносовых пазух также не редкость у детей до года.

Новорожденные и дети первых лет жизни не могут самостоятельно очищать полость носа от слизи и корочек, что очень актуально для наступающего отопительного сезона.

ПРИЧИНЫ ЗАЛОЖЕННОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ

Нарушение или отсутствие носового дыхания пагубно сказывается на всех органах и системах младенца. У грудного ребенка нарушается акт сосания и глотания, малыш начинает беспокоиться, отказывается от еды, иногда медленнее прибавляет в весе. Отсутствие носового дыхания в ряде случаев ведет к повышению внутричерепного давления и расстройству функции центральной нервной системы. Дети первых лет жизни становятся беспокойными, капризными, страдают бессонницей. Длительное затруднение носового дыхания приводит к гипоксии, что вызывает замедление развития малыша [5].

Наиболее частыми причинами заложенности носа у детей раннего детского возраста являются инфекционные и аллергические риниты.

Данные опроса родителей показывают, что для лечения заложенности носа у детей более 75% мам принимают активные меры. Более 80% мам обращаются к врачу, когда впервые сталкиваются с заложенностью носа у малыша, поэтому педиатру очень важно ориентироваться в протоколах лечения [4].

ЛЕЧЕНИЕ

По данным EPOS 2012 г., выделяют три основных метода терапии ринитов – элиминационная терапия, сосудосуживающая терапия и противовоспалительная терапия. Тактику лечения каждого конкретного больного врач определяет индивидуально [6].

Ирригационно-элиминационная терапия – эффективное средство профилактики ОРВИ и неотъемлемая часть комплексного лечения заболеваний, сопровождающихся затруднением носового дыхания.

Ее роль заключается в увлажнении, очищении полости носа от инородных агентов, разжижении вязкого секрета и его удалении.

Промывание полости носа приводит к выраженному и эффективному удалению попавших на слизистую оболочку полости носа патогенов (вирусов, бактерий, аллергенов, рефлюктанта, пылевых частиц и пр.), механическому ее очищению, что получило название «элиминационная терапия». Обнаруженный лечебный эффект самого солевого раствора дал возможность внедрения термина «ирригационная терапия» [4].

В настоящее время элиминационно-ирригационная терапия является неотъемлемой частью терапии ринологической патологии в педиатрии, что отражено в таких международных согласительных документах, как EPOS 2012 г. [4]. Также применение ирригационной терапии рекомендовано при воспалительных заболеваниях уха и носоглотки.

Ирригация полости носа, безусловно, играет немаловажную роль в профилактике и лечении патологии поло-

сти носа и околоносовых пазух. Однако существует большое разнообразие протоколов лечения. Здесь важно учитывать возраст пациента, потому что мощная струя, подаваемая в полость носа, может вызвать ларингоспазм у малыша в связи с высоким стоянием гортани. По исследованию К.Е. Hermelingmeier et al., выполненному в 2012 г., объемное промывание полости носа с малой скоростью подачи раствора оптимизирует распределение и очистительную силу ирригационного раствора в полости носа [7]. В исследовании, проведенном А. Satdhabudha и О. Poachanukoon в 2012 г., доказано, что ионный состав и pH также влияют на мукоцилиарный клиренс и трофику эпителия [8].

Использование назального орошения позволяет уменьшить концентрацию провоспалительных медиаторов, как показано в ряде исследований [9–11].

Морская вода менее богата ионами натрия и более богата бикарбонатами, калием, кальцием и магнием, чем изотонический нормальный физиологический раствор, в то время как щелочной pH и повышенная концентрация кальция оптимизируют подвижность ресничек *in vitro*, как показали исследования J. Campos et al. в 2013 г. Бикарбонаты снижают вязкость секрета. Калий и магний способствуют заживлению и ограничивают местное воспаление. Результаты исследования показывают, что эффективность назального орошения является многофакторной [12].

Протоколы лечения, утвержденные на национальных и международных конференциях, рекомендуют ирригацию полости носа как адьювантный метод лечения при различной патологии полости носа и околоносовых пазух [13–16].

В исследовании, проведенном К.Е. Hermelingmeier et al. в 2012 г., было доказано, что мукоцилиарный клиренс по данным сахаринового теста улучшается на 30% при использовании элиминационной терапии. Регулярное солевое орошение у взрослых и детей улучшило носовую симптоматику в 35% случаев и качество жизни в 30% [7].

В проспективном рандомизированном исследовании I. Slapak et al., выполненном в 2008 г., посвященном назальной ирригационной терапии при ОРВИ у детей, была доказана эффективность данного метода лечения. Контролируемое многоцентровое исследование 390 детей с ринитом показало более быстрое улучшение носового дыхания, качества и количества секрета при орошении морской водой, чем в контрольной группе без орошения [17]. Была показана также значимость использования ирригационной терапии с целью уменьшения аносмии и кашля. Авторы продемонстрировали, что использование ирригационной терапии уменьшает количество эпизодов, а также ЛОР-осложнений и применения медикаментозных средств (жаропонижающие, антибиотики, муколитики и деконгестанты) у детей, страдающих рецидивирующими риносинуситами [17].

В работе Y.-H. Wang et al., выполненной в 2009 г., у детей с острым синуситом было установлено, что стандартное лечение (антибиотики, муколитики и местные назальные противоотечные средства) было более эффективным, если к терапии добавляли ирригацию полости носа изотоническим раствором [18].

Кокрейновский обзор оценил эффективность назальной солевой ирригации как метода лечения хронического риносинусита и выявил, что она может быть полезна для обеспечения симптоматического облегчения без значительных побочных эффектов [19].

Анализ публикаций и исследований, выполненный J. Gallant et al. в 2018 г., показал высокую эффективность использования ирригационно-элиминационной терапии у детей, страдающих риносинуситами, как монотерапии при вирусной природе заболевания, так и в составе комплексного лечения согласно международным протоколам [20].

Многие авторы рекомендуют за 5 мин до кормления закапать малышу сосудосуживающие капли [2, 3], однако, как и все лекарственные средства, сосудосуживающие препараты имеют свои недостатки и побочные эффекты. Длительное применение местных деконгестантов может сопровождаться развитием тахифилаксии (постепенное снижение эффекта), синдрома «рикошета» и так называемого медикаментозного ринита, поэтому продолжительность их использования должна быть ограничена [3]. Кроме того, местные сосудосуживающие, вяжущие препараты, масляные капли не способствуют элиминации бактерий и вирусов, активность которых в межсезонье и зимой возрастает.

Наиболее часто для аспирации назального секрета у новорожденных и грудных детей применяется резиновая спринцовка. Но при использовании данного аспиратора родители не сразу понимают, как им пользоваться: сжимать или разжимать стенки для удаления слизи. Кроме того, процесс удаления выделений невозможно отследить из-за матовости (непрозрачности) стенок спринцовки.

При использовании аспиратора-груши не всегда достигается ожидаемый эффект, обеспечивается однократное удаление, при этом сила удаления может быть как чрезмерной, так и недостаточной (слабой) для эффективной аспирации. Неконтролируемая интенсивность аспирации может привести к негативным последствиям. Вдувание воздуха в нос малыша влечет за собой проталкивание выделений вглубь. Кроме того, приспособление требует тщательного промывания после каждого использования [4].

Для ребенка после года не менее важно очищение носовой полости от скапливающейся слизи, чем для младенцев. Малыши еще не умеют высмаркивать нос и эффективно очищать его от содержимого. Они рефлекторно втягивают слизь внутрь носа, шмыгая им, что опасно, т. к. может развиваться отит и иные осложнения. Слизь в носу нестерильна, и заброс ее в слуховую трубу, короткую и широкую в этом возрасте, может способствовать распространению инфекции в полость среднего уха.

Безусловно, полезны упражнения, которые помогают ребенку научиться очищать полость носа самостоятельно, однако польза ирригационно-элиминационной терапии и в этом возрасте несомненна. Следует учитывать, что в возрасте до 3 лет необходимо использовать капли (во избежание ларингоспазма), а затем — насадки для мягкого душа и спрея.

Есть мифы, которые необходимо развенчивать в беседах с родителями, обращающимися за помощью при насморке у младенцев. Приводим примеры таких вопросов:

1. Собравшуюся в носу ребенка слизь отсосать самому. Таким образом, вы подвергаете себя опасности. Болезнетворные бактерии и микробы приведут к болезни. Вместе с вами может заболеть и малыш.
2. Использовать грудное молоко в качестве капель в нос. С каких это пор молочный белок спасает от болезней? Белок для бактерий является пищей. Вы просто кормите их и даете силы для размножения.
3. Применять косметические палочки или спички для очищения носовых проходов. Такими средствами можно повредить новорожденному слизистую оболочку полости носа.
4. Попытаться очистить носик пальцем. Преддверие полости носа крошечное и пытаться поступить таким образом – варварство.
5. Закапывать в носик капли, не подходящие по возрасту. Опасность развития медикаментозных осложнений.
6. Проводить туалет полости носа без показаний часто. Может развиваться субатрофия слизистой оболочки полости носа.

В настоящее время на отечественном рынке представлено множество различных приспособлений для туалета полости носа и ирригационной терапии. Одним из наиболее оптимальных для новорожденных и детей младшего возраста является комплекс Отривин Бэби, предназначенный для проведения элиминационной терапии, разработанный специально для детей от 0 до 2 лет. Отривин Бэби – это комплексный подход для борьбы с заложенностью носа, который включает в себя три изделия медицинского назначения – капли для орошения полости носа, назальный аспиратор, сменные насадки для аспиратора.

Капли для орошения, содержащие натрия хлорид 0,74%, натрия гидрофосфат, натрия фосфат, макрогала глицерилтрицинолеат и очищенную воду, увлажняют полость носа, очищают слизистую оболочку и носовые ходы. Капли представляют собой изотонический раствор и идеально подходят для применения у детей с первых дней жизни, pH раствора соответствует pH назального секрета. Раствор не содержит консервантов и не вызывает аллергии. В упаковке 18 флаконов по 5 мл (3 блока по 6 шт.). После вскрытия флакон можно использовать в течение 12 ч.

Аспиратор назальный Отривин Бэби – это устройство для мягкой контролируемой и безопасной аспирации секрета из полости носа. Он используется при ринитах, а также для ежедневной гигиены полости носа с целью профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Аспиратор и сменные одноразовые насадки продаются в закрытой герметичной упаковке, что гарантирует полную сохранность устройства.

В упаковке имеется сам аспиратор и 3 сменных насадки. Дополнительно можно приобрести комплект из 10 сменных насадок. Аспиратор Отривин Бэби – устройство, максимально удобное и простое в использовании.

Конструкцией аспиратора предусмотрено, чтобы воздух не проникал внутрь носовых ходов, и слизь вновь не попадала в полость носа. Кроме того, достоинствами аспиратора Отривин Бэби можно считать то, что весь гигиенический процесс находится под контролем мамы, которая своим дыханием регулирует давление в насадке. Следует также отметить, что использование одноразовых насадок, предусмотренное в аспираторе, способствует предотвращению реинфицирования.

Как применять аспиратор Отривин Бэби:

1. Присоединить сменную насадку к корпусу аспиратора.
2. Вставить наконечник в один из носовых ходов ребенка.
3. Осторожно втягивать воздух через мундштук.
4. Выбросить использованную насадку.

Аспиратор незаменим для младенцев, не умеющих высмаркивать носик самостоятельно. Если секрет вязкий, то его отсасывание проводят после промывания полости носа физиологическим раствором.

Показаниями к применению капель для орошения полости носа являются:

- Гигиена полости носа при острых и хронических ринитах, при аллергическом рините.
- Ежедневная гигиена для сохранения защитных свойств слизистой в условиях повышенной сухости или загрязнения воздуха (в т. ч. при работающем кондиционере, отоплении, наличии пластиковых окон).
- Профилактика инфекционных заболеваний носа и носоглотки, а также воспалительных процессов после хирургического вмешательства.

Таким образом, основными функциями носовых дыхательных путей являются дыхание и обоняние. Нос и околоносовые пазухи кондиционируют воздух, обеспечивая почти 100% увлажнение, нагревание, фильтрацию и улавливание инородных частиц. Любое изменение этой системы очистки может вызвать значительные проблемы, особенно у новорожденных и детей первого года жизни. Насморк, невозможность удалить носовую секрецию путем сморкания носа могут иметь серьезные последствия, такие как дыхательный дистресс или дискомфорт, измененный цикл сна, повышенный риск обструктивного апноэ и трудности с кормлением. Большинство случаев носовой непроходимости у новорожденных и младенцев обусловлено генерализованной обструкцией носовых дыхательных путей, связанной с неонатальным ринитом, вирусными инфекциями верхних дыхательных путей и, возможно, аллергией на молоко/сою. Физиологическое промывание носа рекомендуется в качестве дополнительной терапии при риносинусите и аллергическом рините, а также в большинстве случаев заложенности носа или обструкции у новорожденных, младенцев и детей. Благодаря эффективности, простоте применения, переносимости и отсутствию альтернативных препаратов у детей младше 12 лет промывание носа физиологическим раствором с последующей щадящей аспирацией представляют собой эффективный метод профилактики и контроля заложенности носа или обструкции у доношенных или недоношенных новорожденных, младенцев и детей.

ВЫВОД

Комплекс Отривин Бэби, имея ряд преимуществ по сравнению с известными ранее средствами, может быть рекомендован для широкого применения с целью гигиены полости носа, облегчения носового

дыхания, лечения и профилактики инфекционных заболеваний носа и носоглотки у новорожденных и детей до 2 лет.



Поступила / Received 29.08.2019
Отрецензирована / Review 15.09.2019
Принята в печать / Accepted 25.09.2019

Список литературы

1. Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Москва: Миклош, 268.
2. Зайцева О.В. Нормализация функции носового дыхания у детей грудного возраста. Новые подходы. *Лечащий врач*. 2010;(3):61-64. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12355375/>
3. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Ирригационная терапия у детей младшего возраста. *Медицинский совет*. 2016;(16):74-78. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.
4. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Ирригационная терапия в педиатрической ринологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(5):115-119. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_12980208_34190194.pdf.
5. Гаращенко М.В., Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И. Элиминационная терапия в профилактических программах сезонной профилактики гриппа и ОРВИ. *ПМЖ*. 2005;13(1):52-56. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statji/Eliminacionnaya_terapiya_v_profilakticheskikh_programmah_sezonnoy_profilaktiki_grippa_i_ORVI/
6. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
7. Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., Heubach C.P., Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):119-125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
8. Satdhabudha A., Poachanukoon O. Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(4):583-588. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.01.022.
9. Georgitis J.W. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. *Chest*. 1994;106(5):1487-1492. doi: 10.1378/chest.106.5.1487.
10. Tabary O., Muselet C., Yvin J.C., Halley-Vanhove B., Puchelle E., Jacquot J. Physiomer reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells. *Eur Respir J*. 2001;18(6):661-666. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/18/4/661>.
11. Tabary O., Muselet C., Miesch M.C., Yvin J.C., Clément A., Jacquot J. Reduction of chemokine IL-8 and RANTES expression in human bronchial epithelial cells by a sea-water derived saline through inhibited nuclear factor-kappa B activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309(2):310-316. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.07.006.
12. Campos J., Heppt W., Weber R. Nasal douches for diseases of the nose and the paranasal sinuses – a comparative in vitro investigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(11):2891-2899. doi: 10.1007/s00405-013-2398-z.
13. King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
14. Société française d'oto-rhino-laryngologie. Recommandation pour la pratique clinique: les thérapeutiques pério-périoraires en chirurgie endonasale. 2001 Available at: <http://www.orlfrance.org/download.php?id=61>.
15. Price D., Bond C., Bouchard J., Costa R., Keenan J., Levy M.L., Orru M., Ryan D., Walker S., Watson M. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J*. 2006;15(1):58-70. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.11.002.
16. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., Cheung D., Eisenberg S., Ganiats T.G., Gelzer A., Hamilos D., Haydon R.C., Hudgins P.A., Jones S., Krouse H.J., Lee L.H., Mahoney M.C., Marple B.F., Mitchell C.J., Nathan R., Shiffman R.N., Smith T.L., Witsell D.L. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(3):1-31. doi: 10.1016/j.otohns.2007.06.726.
17. Slapak I., Skoupá J., Strnad P., Horník P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(1):67-74. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.493.4580&rep=rep1&type=pdf>.
18. Wang Y.-H., Yang C.-P., Ku M.-S., Sun H.-L., Lue K.-H. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;47(1):63-69. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.08.018.
19. Bastier P.-L., Lehot A., Bordenave L., Durand M., de Gabory L. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2015;132(5):281-285. doi: 10.1016/j.annorl.2015.08.001.
20. Gallant J., Basem J., Turner J., Shannon C., Virgin F. Nasal saline irrigation in pediatric rhinosinusitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;108(1):155-162. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.03.001.

References

1. Samsygina G.A., Bogomil'skiy M.R. Respiratory tract infections in young children. Moscow: Miklosh; 2006, 268 p.
2. Zaytseva O.V. Normalization of the nasal breathing function in infants. New approaches. *Lechashchii vrach = Attending Physician*. 2010;(3):61-64. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12355375/>
3. Boikova N.E., Garaschenko T.I. Irrigation therapy in young children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. (In Russ.). 2016;(16):74-78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.
4. Karpova E., Vagina E. Irrigational therapy in pediatric rhinology. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. (In Russ.). 2009;8(5):115-118. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_12980208_34190194.pdf.
5. Garashchenko M.V., Garashchenko T.I., Il'enko L.I. Elimination therapy in the preventive programs to prevent seasonal influenza and ARVI. *RMJH = RMI*. 2005;13(1):52-56. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statji/>
6. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
7. Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., Heubach C.P., Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):119-125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
8. Satdhabudha A., Poachanukoon O. Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(4):583-588. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.01.022.
9. Georgitis J.W. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. *Chest*. 1994;106(5):1487-1492. doi: 10.1378/chest.106.5.1487.
10. Tabary O., Muselet C., Yvin J.C., Halley-Vanhove B., Puchelle E., Jacquot J. Physiomer reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells. *Eur Respir J*. 2001;18(6):661-666. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/18/4/661>.
11. Tabary O., Muselet C., Miesch M.C., Yvin J.C., Clément A., Jacquot J. Reduction of chemokine IL-8 and RANTES expression in human bronchial epithelial cells by a sea-water derived saline through inhibited nuclear factor-kappa B activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309(2):310-316. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.07.006.
12. Campos J., Heppt W., Weber R. Nasal douches for diseases of the nose and the paranasal sinuses – a comparative in vitro investigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(11):2891-2899. doi: 10.1007/s00405-013-2398-z.

13. King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
14. Société française d'oto-rhino-laryngologie. Recommandation pour la pratique clinique: les thérapeutiques périopératoires en chirurgie endonasale. 2001 Available at: <http://www.orlfrance.org/download.php?id=61>.
15. Price D., Bond C., Bouchard J., Costa R., Keenan J., Levy M.L., Orru M., Ryan D., Walker S., Watson M. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J.* 2006;15(1):58-70. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.11.002.
16. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., Cheung D., Eisenberg S., Ganiats T.G., Gelzer A., Hamilos D., Haydon R.C., Hudgins P.A., Jones S., Krouse H.J., Lee L.H., Mahoney M.C., Marple B.F., Mitchell C.J., Nathan R., Shiffman R.N., Smith T.L., Witsell D.L. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3):1-31. doi: 10.1016/j.otohns.2007.06.726.
17. Slapak I., Skoupá J., Strnad P., Horník P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(1):67-74. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.493.4580&rep=rep1&type=pdf>.
18. Wang Y.-H., Yang C.-P., Ku M.-S., Sun H.-L., Lue K.-H. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;47(1):63-69. doi: 10.1016/j.jmii.2012.08.018.
19. Bastier P.-L., Lehot A., Bordenave L., Durand M., de Gabory L. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *European Annals of Otorhinolaryngology. Head and Neck Diseases.* 2015;132(5):281-285. doi: 10.1016/j.anorl.2015.08.001.
20. Gallant J., Basem J., Turner J., Shannon C., Virgin F. Nasal saline irrigation in pediatric rhinosinusitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;(108):155-162. doi: 10.1016/j.jijporl.2018.03.001.

Информация об авторах:

Пайганова Натэлла Эрнестовна, к.м.н., врач-оториноларинголог, ООО «ЛОР-клиника доктора Зайцева»; 115054, Россия, Москва, 5-й Монетчиковский пер., д. 14; e-mail: Payganova-natella@yandex.ru

Зайцев Владимир Михайлович, к.м.н., врач-оториноларинголог, ООО «ЛОР-клиника доктора Зайцева»; 115054, Россия, Москва, 5-й Монетчиковский пер., д. 14; e-mail: doctor-zaytsev@yandex.ru

Information about the authors:

Natella E. Payganova, Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Doctor Zaitsev's ENT Clinic; 14, 5-y Monetchikovskiy per., Moscow, 115054, Russia; e-mail: Payganova-natella@yandex.ru, Researcher ID 0-8230-2015

Vladimir M. Zaytsev, Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Doctor Zaitsev's ENT Clinic; 14, 5-y Monetchikovskiy per., Moscow, 115054, Russia; e-mail: doctor-zaytsev@yandex.ru

Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра

А.М. Закирова¹, ORCID: 0000-0003-2976-0807, e-mail: azakirova@gmail.com

О.И. Пикуза¹, ORCID: 0000-0001-5332-8630, e-mail: pdb-fp@yandex.ru

Е.В. Волянюк², ORCID: 0000-0003-2342-3092, e-mail: evolanuk@mail.ru

Э.Л. Рашитова¹, ORCID: 0000-0003-1450-8254, e-mail: elina.rashitova@gmail.com

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Представлены клинические доказательства безопасности и эффективности муколитического и отхаркивающего лекарственных средств в лечении как продуктивного, так и непродуктивного кашля при респираторных инфекциях в детском возрасте на всех этапах инфекционно-воспалительного процесса. Авторами была поставлена цель изучить эффективность и безопасность муколитического и отхаркивающих препаратов у детей с респираторной инфекцией в практике врача педиатра. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 96 детей, проходивших курс стационарного лечения по поводу различных вариантов острой респираторной инфекции. Средний возраст пациентов составил $7,6 \pm 0,9$ года (от 3 до 14 лет). Все они были разделены на 3 группы. **Основные полученные результаты.** При использовании изучаемых препаратов у детей с различными вариантами острой респираторной инфекции удается быстрее достигнуть уменьшения интенсивности и частоты кашля уже к 3–5-му дню от начала заболевания и терапии, трансформации характера кашля в эффективный влажный. В ходе исследования отмечалась быстрая положительная динамика в случаях назначения препарата ацетилцистеина с первых дней заболевания, с последовательным продолжением терапии кашля растительным препаратом. Оба изучаемых препарата не показали нежелательных лекарственных реакций во время исследования. Результаты анализа позволяют сделать вывод: комбинированный подход к лечению кашля обеспечивает комплексное воздействие, что потенцирует эффект лечения и позволяет рекомендовать их в повседневной педиатрической практике как эффективные симптоматические средства при воспалительных заболеваниях респираторного тракта. Это способствует предупреждению полипрагмазии, минимизируя лекарственную нагрузку на ребенка.

Ключевые слова: дети, муколитические препараты, респираторная инфекция, эффективная терапия, ингаляции

Для цитирования: Закирова А.М., Пикуза О.И., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л. Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра. *Медицинский совет.* 2019;(17):122-128. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-122-128.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the prescription of mucolytics and expectorants in the daily pediatric practice

Alfiya M. Zakirova¹, ORCID: 0000-0003-2976-0807, e-mail: azakirova@gmail.com

Olga I. Pikuza¹, ORCID: 0000-0001-5332-8630, e-mail: pdb-fp@yandex.ru

Elena V. Volyanyuk², ORCID: 0000-0003-2342-3092, e-mail: evolanuk@mail.ru

Elina K. Rashitova¹, ORCID: 0000-0003-1450-8254, e-mail: elina.rashitova@gmail.com

¹ Kuban State Medical University; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education 11 Mushtari, Kazan, 420012, Russia

Abstract

The article presents the clinical evidence of safety and efficacy of mucolytics and expectorants in the treatment of both productive and non-productive coughs in respiratory infections in childhood in all stages of the infectious-inflammatory process. The authors set a goal to study the efficacy and safety of mucolytics and expectorants in children with respiratory infection in the pediatric practice. **Materials and methods.** A total of 96 children undergoing inpatient treatment for various variants of acute respiratory infection were examined. The average age of the patients was 7.6 ± 0.9 years old (from 3 to 14 years old). All patients were divided into 3 groups. **Primary outcomes.** Using the investigational drugs in children with various forms of acute respiratory infection made it possible to quickly reduce the intensity and frequency of cough by Day 3-5 from the onset of the disease and therapy, and transform cough into productive wet cough. The study showed rapid positive dynamics in cases, when acetylcysteine was prescribed from the first days of the disease, with a consistent cough

therapy using herbal products. Both investigational drugs showed no adverse drug effects during the study. The results of the analysis brings us to the conclusion that a multimodal approach to cough treatment provides a comprehensive effect, which potentiates the treatment effect and allows us to recommend them in everyday pediatric practice as effective symptomatic agents to treat inflammatory diseases of the respiratory tract. This method helps to prevent polypharmacy, minimizing the drug load on the child.

Keywords: children, mucolytic drugs, respiratory infection, effective therapy, inhalation

For citation: Zakirova A.M., Pikuza O.I., Volyanyuk E.V., Rashitova E.L. Modern approaches to the prescription of mucolytics and expectorants in the daily pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):122-128. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-122-128.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются значимой медицинской и социально-экономической проблемой современного общества, при этом наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дети первых трех лет жизни ежегодно переносят от 4 до 12 эпизодов ОРИ, дошкольники – до 6 раз, школьники – 3 раза [1]. ОРИ – группа полиэтиологических заболеваний, преимущественными возбудителями которых являются вирусы, тропные к эпителию дыхательных путей и способствующие вторичной колонизации бактериями, воспалению слизистой оболочки. Развитие респираторной инфекции приводит к запуску целого каскада защитно-приспособительных реакций, направленных на выведение из дыхательных путей возбудителей инфекции, токсических веществ и патологически измененного бронхиального секрета, при этом одним из важных компонентов активированной дренажной системы бронхов является кашель [3]. Известно, что механизмы возникновения кашля и его клинические проявления во многом сходны у пациентов разных возрастов. Однако существуют различия, которые обусловлены незрелостью дыхательных путей, дыхательной мускулатуры, строением грудной клетки, особенностями регуляции дыхания, несостоятельностью респираторных рефлексов детей раннего возраста. Принято следующим образом классифицировать кашель: по характеру (продуктивный, его еще называют влажным с отхождением мокроты, и непродуктивный, то есть сухой); по продолжительности (приступообразный, кратковременный, постоянный, эпизодический). Принято считать, что острый кашель длится от одной до 3 недель, затяжной – более 3 недель, хронический – от трех месяцев и более [4]. Это важный патологический симптом, указывающий на наличие в организме болезни и требующий применения медикаментозного лечения, в основе имеющий защитную функцию. Кашель занимает ведущее место среди причин обращения за амбулаторной помощью, поэтому основной задачей врача является ликвидация патологического

синдрома на фоне ОРИ, с одной стороны, и активное терапевтическое влияние на причины, вызывавшие кашель, – с другой [5]. Следовательно, терапия кашля у детей должна быть дифференцированной, ставить перед врачом ответственную задачу рационального выбора препаратов.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

С практической целью целесообразен следующий алгоритм выбора противокашлевых, муколитических и отхаркивающих препаратов [6, 7]. На начальном этапе рационально проведение детальной оценки кашля (время возникновения, интенсивность, продуктивность и продолжительность его в течение суток, а также оказание влияния на качество жизни). При этом необходимость комплексного воздействия на отдельные патологические звенья респираторной патологии во многих случаях делает обоснованным использование комплексных препаратов, имеющих комбинированный механизм действия, позволяющий уменьшать вязкость, поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, а также мягко стимулировать секрецию бронхиальных желез и нормализовывать бронхиальную проходимость [8–10]. Из неферментных муколитических средств у детей активно применяется ацетилцистеин. Действие его наступает достаточно быстро, что позволяет относить его к лекарственным средствам выбора при ОРИ. Более того, ацетилцистеин оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [2, 11]. В имеющихся многочисленных научных публикациях зарубежных и отечественных авторов показаны результаты успешного применения ацетилцистеина у детей различного возраста по новым показаниям. Высокий уровень безопасности при его использовании был показан во многих исследованиях [10, 12–14]. Препараты ацетилцистеина быстро нормализуют мукоцилиарный транспорт, повышают содержание секреторного иммуноглобулина А и других классов. Рекомендую препарат при появлении начальных симптомов заболевания, можно предупредить развитие мукостаза и патологические явления, связанные с ним. Целесообразно его назначе-

ние в первые часы развития заболевания с целью снижения адгезии патогенов к слизистой оболочке бронхов, быстрого наступления разжижения мокроты и улучшения ее реологии, облегчения эвакуации мокроты из бронхиального дерева и быстрого перевода сухого кашля во влажный [15, 16, 20]. Ацетилцистеин назначают путем ингаляций, внутрь, внутривенно, внутримышечно или в виде медленных интратрахеальных инстилляций. Гранулы по 100 и 200 мг, шипучие таблетки по 100 мг; 200 мг; 600 мг, ампулы по 300 мг в 3 мл. Назначается внутрь после еды: детям от 2 до 6 лет: 100 мг 3 раза в день или 200 мг 2 раза в день; старше 6 лет: 200 мг 2–3 раза в день; в ингаляциях по 150 мг 1 раз в день. При выборе препарата предпочтение отдается растительным лекарственным средствам [7, 17, 18]. Появление в арсенале педиатров новых отхаркивающих препаратов диктует необходимость изучения их безопасности и клинической эффективности по сравнению с лекарственными средствами, издавна использующимися и зарекомендовавшими себя с положительной стороны. Таким требованиям отвечают комплексные растительные препараты Эвкабал (Eucabal, Esparma GmbH, Германия), выпускающиеся в 2 формах: сироп и бальзам. Сироп содержит 3 г/100 мл жидкого экстракта подорожника и 15 г/100 мл жидкого экстракта тимьяна. Входящие в состав эфирные масла, фитонциды, флавоноиды и фенолы (карвакрол и тимол) тимьяна и муцины подорожника обладают бактерицидным и бактериостатическим свойствами в отношении патогенов, способствуют снижению катаральных явлений на слизистой органов дыхания, что обеспечивает общий противовоспалительный эффект. Препарат обладает секретомоторным и отхаркивающим эффектами из-за увеличения эвакуации слизи мерца-

тельным эпителием. Более того, он оказывает умеренное спазмолитическое и секретолитическое действия на организм человека. Эвкабал обладает большой доказательной базой, основанной на многочисленных клинических исследованиях [19]. Препарат показан при кашле на фоне заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей. Способ применения отражен в *таблице*.

Относительными противопоказаниями к его использованию являются измененная аллергическая реактивность к компонентам препарата и доказанный сахарный диабет.

Эвкабал Бальзам С содержит в своем составе 3 г/100 мл масла хвой сосны и 10 г/100 мл эвкалиптового масла. Сосновое хвойное и эвкалиптовое масла способствуют отхаркивающему (усиление эвакуации слизи мерцательным эпителием), секретолитическому (разжижение бронхиального секрета), противовоспалительному (уменьшение выраженности катаральных явлений в дыхательных путях), антимикробному и спазмолитическому эффектам. Хвойное масло усиливает кровообращение в дыхательных органах. Обе формы лекарственного средства могут совместно назначаться. Выбор лекарственных средств, арсенал которых достаточно широк, должен быть патогенетически оправданным и учитывать индивидуальные особенности организма, а также основываться на знании механизма их фармакокинетики.

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность и безопасность муколитического и отхаркивающего препаратов у детей с острой респираторной инфекцией в практике врача педиатра.

● **Таблица.** Схема применения Эвкабала

● **Table.** Eucabal dosing schedule

Эвкабал сироп*			
Возраст		Рекомендуемые дозы	
Дети от 1 года до 5 лет		По 1 чайной ложке 2 р/сут	
Дети дошкольного и среднего школьного возраста (5–12 лет)		По 1 столовой ложке 2 р/сут	
Взрослые		По 1–2 столовые ложки 3–5 р/сут	
Эвкабал Бальзам С			
Возраст	Ванны**	Растирания	Паровые ингаляции***
Для грудных детей от 2 мес	1 полоску эмульсии длиной 8–10 см добавляют к 20 л воды температурой 36–37 °С	1 полоску эмульсии длиной около 3–5 см наносить на кожу груди и межлопаточную область и хорошо растереть 2–3 раза в день	1 полоску эмульсии 3–5 см длиной добавить в 1–2 л горячей воды, перемешать, дышать паром под полотенцем
Для детей младшего возраста	2 полоски эмульсии длиной 10 см добавляют на 40 л, купают детей около 10 минут		

*Сироп рекомендуется применять в неразбавленном виде после еды. Курс лечения при легких формах 2 недели. Препарат следует применять весь период клинических проявлений и еще 2–3 дня после.

**После принятия ванны не следует принимать душ и растираться полотенцем. Ванны повторяют до полного исчезновения симптомов заболевания. В течение недели можно принимать ванны 3–4 раза.

***Паровые ингаляции показаны детям от 5 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На кафедре пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ было проведено открытое сравнительное контролируемое исследование, в котором приняли участие 96 детей, проходивших курс стационарного лечения по поводу различных вариантов ОРВИ. Средний возраст пациентов составил $7,6 \pm 0,9$ года (от 3 до 14 лет). Все они были разделены на 3 группы. Первая группа – 31 ребенок, поступили в стационар на 1–2-й день болезни, была назначена последовательная комбинация указанных лекарственных средств (в первые 3 дня – ацетилцистеин Эспа-Нац (ESPA-NAC, Esparma GmbH, Германия), далее Эвкабал в течение недели. Во вторую группу вошли 33 ребенка, поступившие в стационар на 1–2-й день болезни, у которых в качестве единственного муколитического средства использовался ацетилцистеин Эспа-Нац в возрастной дозировке. Третью группу составили 32 ребенка, получавшие комбинированный препарат с ярко выраженным отхаркивающим эффектом Эвкабал. Эти дети поступали в стационар в основном на 4–5-й день от начала заболевания. Группы пациентов были сравнимы по возрасту и тяжести заболевания.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Пациенты с различными клиническими формами бронхита: острый простой бронхит, острый обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, имеющими выраженные проявления респираторного синдрома.
2. Отсутствие аллергического анамнеза на активные компоненты препаратов, входящих в терапию пациентов.
3. Желание участвовать в исследовании, подтвержденное наличием информированного согласия родителей пациентов на лечение.
4. Возраст обследованных пациентов от 3 до 14 лет.

Критериями исключения пациентов в исследование являлись:

1. Из числа участников терапевтического обследования исключены дети с тяжелыми сопутствующими хроническими болезнями и состояниями в стадии декомпенсации.
2. Наличие в анамнезе пациента злокачественных заболеваний и тяжелых инфекционных процессов, таких как ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С.
3. Добровольный отказ испытуемых от лечения.

Лечение кашля у детей проводилось на фоне общепринятой базисной терапии, согласно протоколу лечения различных форм бронхитов: обильное дробное теплое питье до 100 мл/кг в сутки, дренаж грудной клетки, стимуляция кашлевого рефлекса при его снижении, дыхательная гимнастика, противовирусные препараты, назначение муколитических и отхаркивающих средств, включенных в исследование, ингаляционные β_2 -агонисты или комбинированные препараты (фенотерол + ипратропия бромид) на прием 2 капли/кг, максимально 10 капель – 0,5 мл детям с 3 до 6 лет и 1,0 мл – с 6 до 14 лет через небулай-

зер, добавляя к препарату 0,9%-ный раствор натрия коротким курсом не более 5 дней. Жалобы и состояния пациентов отражались в разработанной нами специальной индивидуальной регистрационной карте (ИРК). Применялся обязательный динамический лабораторный и инструментальный контроль, включающий клинический анализ крови, а также оценку функции внешнего дыхания и сатурации кислорода. Основными критериями оценки терапевтической эффективности исследуемых препаратов были интенсивность частоты и характер кашля, степень нарушения сна из-за кашля, переносимость препарата, наличие побочных явлений. Эффективность лечения оценивали по данным клинического обследования. Оценка дневного и ночного кашля выполнялась по 5-балльной ВАШ, где 0 баллов – отсутствие симптома, 5 баллов – его максимальная выраженность.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Вычислялись количественные данные (относительные и абсолютные), определялся показатель отношения шансов (отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе) и доверительный интервал. По результатам исследований проводилась проверка статистических гипотез: достоверность учитывалась при уровне значимости (p -ошибке) 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

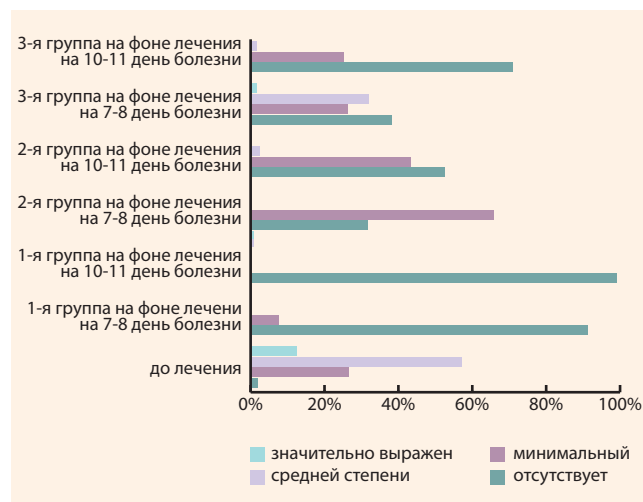
Все пациенты поступали в стационар в состоянии средней тяжести. В начале исследования клиническая картина у детей трех исследуемых групп характеризовалась идентичной степенью выраженности всех анализируемых характеристик. Исходно у пациентов первой и второй группы отмечался сухой (непродуктивный) кашель, у детей третьей группы – влажный малопродуктивный кашель днем и ночью, а также нарушение сна. Контрольные осмотры пациентов проводились в первые дни поступления в стационар, на 5-й день и при выписке. Сравнимые группы по частоте как дневного, так и ночного кашля на момент начала заболевания не имели достоверных отличий.

В первой группе уже к 7–8-му дню состояние у всех обследованных детей было удовлетворительным, а индивидуальный анализ купирования респираторного синдрома показал, что кашель практически у всех пациентов отсутствовал и менее чем в 10% случаев был минимально выражен. Полностью респираторный синдром купировался на 10–11-й день. В отличие от первой группы удовлетворительное состояние у пациентов второй и третьей групп было только на 10–11 дни, кашель купировался у более половины обследуемых, у остальных пациентов сохранялся минимально выраженный респираторный синдром (рис. 1, 2).

В первой группе при приеме последовательной комбинации изучаемых препаратов на 3–5-е сутки от начала терапии менялся характер кашля, переходя во влажный,

● **Рисунок 1.** Доля пациентов в процентах при динамическом исследовании интенсивности частоты кашля во всех изучаемых группах

● **Figure 1.** Percentage of patients during the dynamic study of the intensity of cough frequency in all studied groups



сначала с трудноотделяемой мокротой, затем она превращалась в легкоотделяемую, что способствовало быстрому отхождению ее и санации трахеобронхиального дерева. Во второй группе санация респираторного дерева была более медленной. Так, на 7–8-й день от начала терапии 66% имели кашель с мокротой, причем у 7% она была трудноотделяемой. Дети, госпитализированные на 4–5-й день болезни (третья группа), при поступлении имели влажный кашель с трудноотделяемой мокротой. Анализ трансформации мокроты показал, что у детей к 7–8-му дню отмечалось ее быстрое отделение, а на 10–11-й день лишь 18% детей отмечали влажный кашель с легкоотделяемой мокротой.

Оценивая динамику выраженности дневного и ночного кашля в исследуемых группах, можно говорить о достоверно более быстрой регрессии данных симптомов у пациентов первой группы.

На 2-й день от начала лечения достоверных различий в выраженности дневного и ночного кашля между группами не отмечалось, в то время как на 5-й день более выраженная положительная динамика уменьшения дневного и ночного кашля отмечалась в 1-й группе детей по сравнению со 2-й и 3-й группами. На 7–8-й день лечения по отношению к первому дню осмотра в 1-й группе по сравнению со 2-й (ОШ = 9; ДИ = 2,7–28,8; $\chi^2 = 12,9$; $p < 0,001$) и 3-й (ОШ = 13,6; ДИ = 3,7–48,1; $\chi^2 = 16,9$; $p < 0,001$) достоверно чаще отмечалось снижение выраженности дневного кашля по ВАШ более чем на 4 балла. Выраженность ночного кашля по ВАШ в 1-й группе в сравнении со 2-й (ОШ = 10,6; ДИ = 3,1–35,4; $\chi^2 = 14,8$; $p < 0,001$) и 3-й (ОШ = 13,2; ДИ = 3,6–44,8; $\chi^2 = 17$; $p < 0,001$) достоверно чаще снижалась более чем на 4 балла.

У всех пациентов в начале заболевания были отмечены нарушения сна на фоне кашля разной интенсивности. На 2-й день заболевания между изучаемыми

● **Рисунок 2.** Доля пациентов в процентах при динамическом исследовании характера кашля во всех изучаемых группах

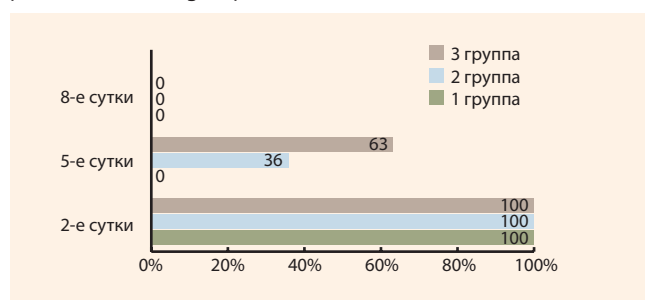
● **Figure 2.** Percentage of patients during the dynamic study of the cough profile in all studied groups



группами достоверных отличий частоты встречаемости данного симптома не выявлено (в среднем 86,5%). Достоверная положительная динамика, выражающаяся в исчезновении симптома нарушения сна регистрировалась на 5-й день от начала лечения только у детей 1-й группы, в то время как в группах с моноприменением изучаемых препаратов отмечалось снижение кратности частоты кашля в ночной период (36% и 63% соответственно), что способствовало улучшению сна. К моменту выписки у всех обследованных детей не выявлялось нарушения сна (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Динамика нарушения сна у всех обследованных пациентов трех групп

● **Figure 3.** Dynamics of sleep disturbances in all examined patients of three groups



В ходе исследования проводили оценку профиля безопасности изучаемых препаратов. Переносимость их в изучаемых группах была оценена пациентами и их родителями на «отлично» (общее количество 78,13%) и «хорошо» (общее количество 21,87%). Не выявлено ни одного случая неудовлетворительной оценки. Нежелательных лекарственных реакций не отмечалось. Никаких других препаратов, оказывающих

влияние на кашель, пациенты не получали. Установлено, что применение обоих лекарственных средств в терапии у детей с различными клиническими вариантами ОРИ было эффективным, что выразилось в сокращении выраженности и длительности респираторного синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Полученные в ходе исследования данные показали, что оба препарата оказались эффективными в терапии кашля. Комплексное применение препаратов Эвкабал и Эспа-Нац детям с различными формами бронхита дает возможность быстрее купировать кашель и облегчает эвакуацию мокроты.
2. Отмечается быстрая положительная динамика в случаях назначения препарата Эспа-Нац с первых дней заболевания с последовательным продолжением терапии кашлем препаратом Эвкабал. Это потенцирует эффект лечения и позволяет рекомендовать их в повседневной педиатрической практике как эффективные симптоматические средства при воспалительных заболеваниях респираторного тракта.

3. Последовательное использование изучаемых препаратов к 5-му дню снижает интенсивность частоты и характера кашля и улучшает качество ночного сна ребенка.
4. Препараты Эвкабал и Эспа-Нац не оказывали побочного отрицательного воздействия на организм пациентов, хорошо переносились, токсических и аллергических реакций за время исследования не зарегистрировано.

Выявленный в проведенном исследовании положительный эффект при применении препаратов Эвкабал и Эспа-Нац в терапии ОРИ у детей более выраженный при их комбинированном последовательном назначении, что, на наш взгляд, обусловлено именно комплексным воздействием препаратов на целый ряд важных патогенетических звеньев развития респираторного синдрома. При этом развивается феномен потенцирования действия друг друга у отдельных компонентов препаратов, что значительно повышает их суммарную клиническую эффективность.



Поступила / Received 23.06.2019
Отрецензирована / Review 09.09.2019
Отрецензирована / Review 26.09.2019
Принята в печать / Accepted 02.10.2019

Список литературы

1. Казюкова Т.В., Панкратов И.В., Алеев А.С., Дудина Т.А. Семейная профилактика гриппа и острых респираторных инфекций в период подъема сезонной заболеваемости. *ПМЖ*. 2011;19(2):118-123. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Semeynaya_profilaktika_grippa_i_ostryh_respiratornyh_infekciy_v_period_podyema sezonnoy_zabolevaemosti/.
2. Hay A.J., McCauley J.W. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)—A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):551-557. doi: 10.1111/irv.12565.
3. Терещенко К.Ю. Длительный кашель у детей: вопросы диагностики и терапии. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2010;4(4):18-27. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatry/pediatry-04-2010/dlitelnyy_kashel_u_detey_voprosy_diagnostiki_i_terapii_obzor/.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2010;1(1):37. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatry/pediatry-01-2010/kashel_u_detey_differentsialnaya_diagnostika_i_taktika_lecheniya/.
5. Блохин Б.М. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;1(15):100-117. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506.
6. Вишнева Е.А., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А., Волков К.С. Врачебная тактика при кашле у ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(3):95-97. Режим доступа: <https://pf.sprjournal.ru/jour/issue/view/41>.
7. Захарова И.Н. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Роль отхаркивающих препаратов в терапии кашля. *ПМЖ*. 2011;2(2):113-115. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Roly_otharkivayushchih_preparatov_v_terapii_kashlya/.
8. Зайцева О.В., Зайцева С.В., Локшина Э.Э. Особенности терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(1):68-74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23398547>.
9. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М., Карпова О.Ю. Актуальность применения мукоактивных препаратов у пациентов с воспалительной патологией ЛОР-органов. *Медицинский совет*. 2018;20(6):65-69. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-65-69.
10. Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(4):509-513. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1391.
11. Samuni Y., Goldstein S., Dean O., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1830:4117-4129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23618697>.
12. Локшина Э.Э., Зайцева С.В., Зайцева О.В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(1):67-72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16734977>.
13. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N., Smuchny J., Pons G., Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and low respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(9):1-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160217>.
14. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*. 2005;25(3):552-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738302>.
15. Пикуза О.И., Закирова А.М. Роль ацетилцистеина в лечении бронхолегочной патологии у детей. *ПМЖ*. 2009;2(2):82-84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17885140>.
16. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):26-32. doi: 10.15690/vsp.v13i1.909.
17. Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитов Л.Ф., Фетисова Т.Г. Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(2):34-39. Режим доступа: https://vskm-journal.org/images/Files/Issues_Archive/2017/Issue_2/VSKM_2017_N_2_p34-39.pdf.
18. Черников В.В. Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):100-104. doi: 10.15690/pf.v9i6.527.
19. Пикуза О.И., Закирова А.М. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике. *ПМЖ*. 2017;25(18):1312-1316. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike/.
20. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochr Database Syst Rev*. 2013;(5):CD003124. doi:10.1002/14651858.CD003124.pub4.

References

1. Kazyukova T.V., Pankratov I.V., Aleev A.S., Dudina T.A. Family prophylaxis of influenza and acute respiratory infections during the seasonal flu outbreaks. *RMZH = RMJ*. 2011;19(2):118-123. (In Russ.). Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Semeynaya_profilaktika_grippa_i_ostryh_respiratornyh_infekciy_v_period_podyema_sezonnoy_zabolevaemosti/.
2. Hay A.J., McCauley J.W. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)—A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):551–557. doi: 10.1111/irv.12565.
3. Tereshchenko S.YU. Long-term cough in children: issues of diagnosis and therapy. *Consilium medicum*. 2010;(4):18-27. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-04-2010/ditelnny_kashel_u_detey_voprosy_diagnostiki_i_terapii_obzor/.
4. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Cough in children: differential diagnosis and management. *Consilium medicum*. 2010;(1):37. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2010/kashel_u_detey_differentsialnaya_diagnostika_i_taktika_lecheniya/.
5. Blokhin B.M. An Actual Approach to the Problem of Cough in Acute Respiratory Infections in Children. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(1):100-104. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506.
6. Vishneva E., Torshkhoeva R., Alekseeva A., Volkov K. THE MEDICAL APPROACH TO THE PATIENT WITH COUGH. *Pediatrichekaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):94-97. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/issue/view/41>.
7. Zakharova I.N., Korovina N.A., Ovsyannikova E.M. Role of expectorants in cough therapy. *RMZH = RMJ*. (In Russ.). 2011;(2):113-115. Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Roly_otharkivayuschih_preparatov_v_terapii_kashlya/.
8. Zaytseva O.V., Zaytseva S.V., Lokshina E.E. Specificities of cough therapy in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;10(1):68-74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23398547>.
9. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Pshonkina D.M., Karpova O.Yu. The relevance of the application mukooactive preparations in patients with inflammatory pathology of ent organs. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):65-69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-65-69.
10. Simonova O.I. Simple Answers to Complex Questions about Mucolytics for Children. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. (In Russ.). 2015;14(4):509-513. doi: 10.15690/vsp.v14i4.1391.
11. Samuni Y., Goldstein S., Dean O., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1830:4117-4129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23618697>.
12. Lokshina E.E., Zaytseva S.V., Zaytseva O.V. New possibilities of mucolytic therapy in children with acute respiratory diseases. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(1):67-72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16734977>.
13. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N. Smuchny J. Pons G., Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and low respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010;(9):1-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/19160217>.
14. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*. 2005;25(3):552-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738302>.
15. Pikuzha O.I., Zakirova A.M. Role of acetylcysteine in the treatment of bronchopulmonary pathology in children. *RMZH = RMJ*. 2009;(2):82-84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17885140>.
16. Simonova O.I. Mucolytics for children: difficult issues, key solutions. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(1):26-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.909>.
17. Zakirova A.M., Moroz T.B., Rashitov L.F., Fetisova T.G. Plant extract based medication «abisil» administration experience in children with acute bronchitis. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(2):34-39. (In Russ.) Available at: http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2017/Issue_2/VSKM_2017_N_2_p34-39.pdf.
18. Chernikov V.V. Application of vegetable drugs for treating cough in children. *Pediatricheskaja farmakologiya = Pediatric pharmacology*. (In Russ.). 2012;9(6):105-109. doi: 10.15690/pf.v9i6.527.
19. Pikuzha O.I., Zakirova A.M. Modern approaches to cough therapy in medical practice. *RMZH = RMJ*. (In Russ.). 2017;25(18):1312-1316. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Sovremennyye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike/.
20. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochr Database Syst Rev*. 2013;(5):CD003124. doi:10.1002/14651858.CD003124.pub4.

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: azakirova@gmail.com

Пикуча Ольга Ивановна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: pdb-fp@yandex.ru

Волянюк Елена Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: evolanuk@mail.ru

Рашитова Элина Ленаровна, преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: elina.rashitova@gmail.com

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia azakirova@gmail.com

Olga I. Pikuzha, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia pdb-fp@yandex.ru

Elena V. Volyanyuk, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy - Branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia evolanuk@mail.ru

Elina K. Rashitova, Dr. of Sci. (Med.), Laboratory Assistant of Chair for Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia elina.rashitova@gmail.com

Хронический запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта у детей: коморбидность или клиническая закономерность?

И.Н. Захарова^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

И.В. Бережная¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

С.В. Шишкина², e-mail: tymma_88@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² ООО «Хавен» — клинический госпиталь «Лапино», Детский клинко-диагностический центр; 143081, Россия, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, д. 111

Резюме

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются распространенной проблемой у детей. Римские критерии IV, принятые в 2016 г., посвященные проблеме запора и дисфункции билиарного тракта у детей, разработаны в соответствии с возрастом и определены буквенным кодом. В данной статье приведены данные о соответствии Римских критериев IV и МКБ-10 при сочетанной проблеме запоров и дисфункции билиарного тракта у детей. При длительном течении хронических запоров закономерно развитие патологии вышележащих отделов ЖКТ, обусловленной повышением внутриполостного давления на фоне нарушений моторики толстой кишки (хронического запора). В России, согласно результатам проведенного исследования с применением специально разработанного опросника, хроническим запором страдают в среднем 54% детей в разных возрастных группах, т. е. практически каждый второй ребенок. В исследованиях показано, что у детей с хроническим запором частота дисфункции билиарного тракта составляет от 42,3 до 100% случаев. По данным опроса, проведенного нами среди педиатров, показано, что у четверти врачей есть трудности постановки диагноза, а 41% педиатров испытывают трудности в назначении терапии стойких запоров у детей, особенно в сочетании с моторно-тоническими нарушениями функции толстой кишки у детей с дисфункцией билиарного тракта. В исследовании принял участие 210 детей в возрасте от 6 до 15 лет (96 мальчиков и 114 девочек). У детей этой группы, помимо болевого синдрома, на фоне хронического запора и дисфункции билиарного тракта, выявлено нарушение клеточного энергообмена в виде снижения уровня внутриклеточного антиоксидантного фермента каталазы и антиоксидантной активности плазмы (АОП), что свидетельствует о декомпенсации антиоксидантной защиты в период обострения дисфункциональных нарушений билиарного тракта у детей. Выявленные изменения обосновывают необходимость выбора препарата, обладающего гепатопротекторным, желчегонным и антиоксидантным действием. Использование растительного препарата на основе экстракта свежих листьев артишока полевого (Хофитол®, Mayoly Spindler, Франция) показало купирование болевого синдрома уже к 14-му дню лечения у 92% пациентов (в группе сравнения 75%), тошноты у 74% детей, запоров у 88% (в группе сравнения – у 50% больных). Важным является факт обнаружения повышенного уровня α-токоферола и значительно сниженного содержания каталазы, что показывает необходимость выбора препарата с избирательной антиоксидантной активностью, но без влияния на уровень α-токоферола. Включение в комплексную терапию исследуемых пациентов растительного препарата на основе экстракта свежих листьев артишока полевого (Хофитол®) ускорило купирование клинических симптомов функциональных расстройств билиарного тракта и снизило частоту запоров у детей в 4 раза по сравнению с группой контроля без значимого влияния на уровень α-токоферола.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, дети, функциональные гастроинтестинальные расстройства, Римские критерии IV, Хофитол®, α-токоферол, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, запор

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Шишкина С.В. Хронический запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта у детей: коморбидность или клиническая закономерность? *Медицинский совет.* 2019;(17):130-136. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-130-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic constipation combined with biliary tract dysfunction in children: comorbidity or clinical regularity?

Irina N. Zakharova^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Svetlana V. Shishkina², e-mail: tymma_88@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Haven LLC – Medical Hospital Lapino, Children's Clinical Diagnostic Center; 111, Lapino village, Odintsovo district, Moscow region, 143081, Russia

Abstract

Functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT) are a common problem in children. The Roman IV criteria adopted in 2016, devoted to the problem of constipation and biliary tract dysfunction in children are developed in accordance with age and are iden-

tified by the letter code. This article presents data on the correspondence of the Roman IV criteria and ICD-10 in the combined problem of constipation and biliary tract dysfunction in children. The development of upper gastrointestinal tract pathology caused by increased intracavitary pressure associated with impaired colon motility (chronic constipation) is natural during a prolonged course of chronic constipation. The study based on a specially designed questionnaire in Russia showed that an average of 54% of children in different age groups suffer from chronic constipation, that is, almost every second child. Studies showed that the frequency of biliary tract dysfunction in children with chronic constipation accounts for 42.3 to 100% cases. The survey that we conducted among pediatricians showed that a quarter of doctors found it difficult to establish diagnosis, and 41% of pediatricians struggled with prescribing therapy for persistent constipation in children, especially constipation combined with motor-tonic dysfunction of the colon in children with biliary tract dysfunction. A total of 201 children aged 6 to 15 years (96 boys and 114 girls) were enrolled in the study. In addition to pain syndrome, cellular energy exchange disorder in the form of decreased level of intracellular antioxidant catalase enzyme and plasma antioxidant activity (PAO) was identified against the background of chronic constipation and biliary tract dysfunction in this group of children, which is evidence of decompensation of antioxidant protection in the acute stage of biliary tract dysfunctional disorders in children. The identified changes make a strong case for prescribing a drug with hepatoprotective, choleretic and antioxidant effects. The use of herbal extract of fresh artichoke leaves (Chophytol®, Mayoly Spindle, France) showed the relief of pain syndrome by Day 14 of treatment in 92% of patients (75% in the comparison group), nausea in 74% of children, constipation in 88% (50% of patients in the comparison group). It is important to detect an elevated α -tocopherol level and significantly reduced catalase level, which indicates the need to choose a drug with selective antioxidant activity, which does not change the α -tocopherol level. The introduction of the herbal extract of fresh artichoke leaves (Chophytol®) in the complex therapy of the studied patients accelerated the relief of the clinical symptoms of functional biliary tract disorders and reduced the frequency of constipation in children by 4 times as compared with the control group without significant effect on the α -tocopherol level.

Keywords: gastrointestinal tract, children, functional gastrointestinal disorders, Roman IV criteria, Chophytol®, α -tocopherol, lipid peroxidation, malondialdehyde, constipation

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Shishkina S.V. Chronic constipation combined with biliary tract dysfunction in children: comorbidity or clinical regularity? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):130-136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-130-136.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей самыми распространенными являются запоры. Согласно эпидемиологическим данным, которые были опубликованы за последние десятилетия, в разных странах мира частота запора у детей составляет от 0,7 до 39%, а в некоторых странах – более 60% [1–3]. В России по результатам проведенного исследования с применением специально разработанного опросника запором страдают в среднем 54% детей в разных возрастных группах, т. е. практически каждый 2-й ребенок [4]. Проведенный нами опрос педиатров г. Москвы показал, что у четверти врачей есть трудности при постановке диагноза, а 41% педиатров испытывают затруднения при назначении терапии по поводу стойких хронических запоров у детей, особенно при сочетании моторно-тонических нарушений функции толстой кишки с дисфункцией билиарного тракта. Вопросы тактики терапии, особенно в группе детей с сопутствующими расстройствами билиарного тракта, рассмотрены в данной статье.

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

В соответствии с предложенными в 2016 г. Римскими критериями IV функциональные нарушения (ФН) ЖКТ в настоящее время называют функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР), что указывает не только на моторно-тонические нарушения, но и на нарушения внутриполостного пищеварения, кишечной микрофлоры, повышение висцеральной чувствительности на

фоне изменений координации ЦНС и ЖКТ [5]. Доказано, что у детей, имевших в раннем возрасте выраженные проявления ФГИР, в старшем возрасте формируется серьезная патология ЖКТ, синдром раздраженной кишки (СРК), психосоматические расстройства, нарушение сна [6, 7].

Для эффективной терапии функционального запора необходимо четкое использование критериев постановки диагноза. В Большой медицинской энциклопедии представлено определение запора (*obstipatio*) – это замедленное, затрудненное или систематически недостаточное опорожнение кишечника. Однако в разных литературных источниках нормальная частота стула у детей описана по-разному, от 2–3 раз в сутки до 1–2 раз в неделю. При этом необходимо помнить, что у детей частота стула зависит от возраста, характера вскармливания, эмоционального фона и множества других причин. В IV Римском консенсусе критерии постановки диагноза четко определены для детей разных возрастных групп с разным буквенно-цифровым кодированием (табл. 1).

Основные критерии для постановки диагноза «запор» в соответствии с формулировкой, представленной в IV Римском консенсусе (2016), представлены следующими симптомами:

- менее 3 дефекаций в неделю;
- отделение кала большой плотности;
- отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации;
- наличие чувства «блокировки» содержимого в прямой кишке при потугах;
- необходимость в сильных потугах;
- необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна и др. [5].

● **Таблица 1.** Соответствие кодов ФН ЖКТ у детей по данным Римских критериев IV и МКБ-10

● **Table 1.** Correspondence of the codes of FDs of gastrointestinal tract in children according to the Roman IV criteria and ICD-10

Римские критерии IV		МКБ-10	
H1.	Рвота и аэрофагия	R19	Синдром руминации
H2a.	Синдром руминации у подростков	R11	Циклическая рвота
H1b.	Синдром циклической рвоты	F45.3	Аэрофагия
H2.	Аэрофагия	R10.4	Синдром функциональной абдоминальной боли
H2a.	Функциональная диспепсия	K30	Диспепсия
H2b.	Синдром раздраженной кишки	K58	Синдром раздраженной кишки
H2c.	Абдоминальная мигрень	R10.4	Синдром функциональной абдоминальной боли
H2d.	Функциональная абдоминальная боль у детей	K59	Запор и недержание кала
H2d1.	Синдром функциональной абдоминальной боли		
H3	Запор и недержание кала	R15	Недержание кала
H3a.	Функциональный запор	K59.0	Запор
H3b.	Несдерживаемое недержание кала	F98.1	Энкопрез неорганической природы

У детей младшего возраста трудно конкретизировать жалобы при затрудненной, нечастой и неполной дефекации. К функциональной задержке стула относится нерегулярная дефекация, сопровождающаяся отхождением каловых масс значительного диаметра при отсутствии перечисленных выше критериев запора. У детей с функциональными запорами задержка стула может быть связана с сознательным удержанием кала при дефекации, что приводит к нарушению моторики дистальных отделов кишечника и расширению прямой кишки с развитием мегаректума и/или мегаколона. Нередко данное состояние сопровождается последующим нарушением функции мышц тазового дна, что проявляется более значительным, чем обычно, участием в акте дефекации мышц брюшного пресса, а в ряде случаев и другими способами, обеспечивающими эвакуацию каловых масс. Часто родители говорят, что стул ежедневный, а основной жалобой является каломазание. При сборе анамнеза необходимо уточнять не только длительность жалоб, частоту дефекаций в неделю, но и объем стула и плотность каловых масс. Как правило, дети с ФГИР не имеют критериев синдрома раздраженного кишечника (СРК) и абдоминальная боль и/или метеоризм не являются доминирующими жалобами.

Согласно Римским критериям IV, хроническим запором называют стойкое, продолжающееся более 3 месяцев урежение ритма дефекации (менее 6 раз в неделю для детей до 3 лет и менее 3 раз в неделю для детей старше 3 лет), сопровождающееся затруднением самого акта дефекации, чувством неполного опорожнения кишечника, изменением формы и характера стула [5].

По этиопатогенетическому признаку выделяются следующие типы функциональных запоров:

■ **алиментарные**, возникающие при нарушении пищевого режима, неполноценном питании, недостаточном потреблении жидкости и витаминов группы В;

■ **дискинетические**, в основе которых лежит нарушение моторики толстой кишки [разделяются на две группы: гипотонические и гипертонические (спастические)];

■ **условно-рефлекторные**, развивающиеся при систематическом подавлении позыва на дефекацию, нервно-психогенных причинах, стрессах. Развитие рефлекторного типа запоров возможно при парапроктитах, трещинах заднего прохода.

При длительном течении запоров закономерно развитие патологии вышележащих отделов ЖКТ, которое обусловлено повышением внутриполостного давления на фоне нарушений моторики толстой кишки (хронического запора). Вследствие постоянно высокого давления в верхних отделах ЖКТ развивается недостаточность эзофагокардиального отдела пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита, недостаточность привратника с развитием антрального гастрита, а в ряде случаев – язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

Длительно существующие хронические запоры оказывают отрицательное влияние на функциональное состояние гепатобилиарной системы, что может проявляться клиническими признаками поражения печени и желчевыводящих путей. Симптомы дисфункции билиарного тракта с проявлением билиарной боли, расстройства сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу обуславливают диагностически значимые клинические проявления. В некоторых случаях нарушается антитоксическая функция печени, возможно появление гипербилирубинемии, проявлений холестаза. У ряда больных возможно нарушение физического развития (дефицит роста, питания), метаболические нарушения, появление симптомов эндогенной интоксикации, анорексии, явления гиповитаминоза, что заставляет исключать вторичный синдром мальдигестии и мальабсорбции (например, при болезни Гиршпрунга).

В то же время у 42,3% детей хронический запор может развиваться на фоне функциональных расстройств билиарного тракта, а у 44% – в сочетании патологии верхнего этажа ЖКТ (хронического гастродуоденита, панкреатита) и дисфункции билиарного тракта [8]. Из 60% детей с выявленными особенностями развития желчного пузыря у 15,5% имеет место холестаз, подтвержденный биохимическими исследованиями крови.

По данным Комаровой Е.В., хронический запор у детей сочетается с различными формами функциональной патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (54%) и дискинезиями желчевыводительной системы (100%), тяжесть течения которых пропорциональна степени выраженности нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки [9].

По IV Римским критериям определено, что ФГИР в основе имеет нарушение взаимодействия между ЦНС и ЖКТ. Функциональные нарушения билиарной системы не

являются исключением. Стрессовые ситуации, эмоциональная лабильность ребенка в сочетании с нарушением питания приводят к функциональным расстройствам билиарного тракта, которые принято определять как первичные. При этом недостаток желчи и панкреатических ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки приводит к нарушению переваривания жиров, повышению внутрикишечного давления, нарушению двигательной активности ЖКТ с развитием рефлюксов. Примерно у 40% развивается дисфункция билиарного тракта и запоры после перенесенной острой кишечной инфекции, у 20% триггерным фактором является антибактериальная терапия. Особое внимание привлекает группа детей с отягощенным аллергоанамнезом (пищевая аллергия, атопический дерматит). Запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта в группе детей с отягощенным аллергоанамнезом составляет до 44% [8].

Развитие дисфункции билиарного тракта часто выявляется в группе детей с органической патологией ЖКТ: гастритом, дуоденитом, панкреатитом и метаболическими нарушениями при сахарном диабете, метаболическом синдроме, что определено как вторичные [5].

Классификация функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди по данным Римских критериев IV и их соответствие МКБ-10 представлены в таблице 2.

● **Таблица 2.** Функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктера Одди в соответствии с Римскими критериями IV и МКБ-10

● **Table 2.** Functional disorders of the gallbladder and Oddi sphincter in accordance with the Roman IV criteria and ICD-10

Римские критерии IV		МКБ-10	
E1	Функциональное расстройство желчного пузыря	K 82	Дискинезия желчного пузыря
E2	Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди	K 83 K83.4	Дистония сфинктера Одди Спазм сфинктера Одди
E3	Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди	K83	Дистония сфинктера Одди

Энкопрез, или каломазание, является одним из важных симптомов хронического запора и «прогностически» неблагоприятным признаком. Каломазание редко встречается у детей до 3 лет. Средний возраст детей с энкопрезом составляет обычно 9 лет [8]. Появлению вторичного энкопреза обычно предшествует длительная задержка каловых масс. При достаточном опорожнении кишечника недержание кала прекращается на 2–3 дня, а затем постепенно появляется вновь. Функциональное недержание кала у детей с запором может усиливаться вследствие психического стресса (испуг, страх), систематического подавления позывов на дефекацию, перенесенных тяжелых острых кишечных инфекций или последствий перинатального поражения центральной нервной системы.

ЛЕЧЕНИЕ

В терапии запоров у детей спектр лекарственных препаратов очень ограничен возрастными рамками и формой выпуска лекарственных средств. Например, для детей, страдающих запорами с болезненной дефекацией, когда каловый цилиндр настолько объемный, что приводит к микроразрывам слизистой ануса, психологически ограничена возможность применения для лечения ректальных суппозиторий и лечебных и очистительных клизм [10]. Лекарственные препараты на основе лактулозы возможно использовать у детей начиная с раннего возраста, однако переносимость лечебной дозы препарата разная, у части детей возникает повышение газообразования, что ведет к вздутию живота и появлению болей [11]. Лекарственные препараты на основе полиэтиленгликоля разрешены к применению с 6 месяцев и на сегодняшний день остаются препаратами выбора [12]. Препараты на основе растительной клетчатки требуют назначения повышенного питьевого режима, что не всегда удается выполнить [10]. Диетические рекомендации с увеличением в рационе объема овощей и фруктов родители нередко заменяют соками, т. к. часть детей имеет избирательный аппетит.

На сегодняшний день мировые эксперты пришли к выводу, что терапия должна быть комплексной. Диетические рекомендации включают увеличение объема растительной клетчатки в питании ребенка, в остром периоде лучше термически обработанной [10]. Целесообразно исключение продуктов, содержащих белок коровьего молока, т. к. часть детей реализует пищевую аллергию к белку коровьего молока и клинически это проявляется запором. Возможно комплексное применение препарата на основе полиэтиленгликоля и лактулозы в небольших дозах. Однако у части детей все мероприятия не дают должного стойкого эффекта, особенно при функциональных расстройствах билиарного тракта [13].

На фоне высокого внутрикишечного давления у детей с запорами возрастает давление и в верхних отделах ЖКТ, что нарушает отток желчи и панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки. Недостаточное поступление желчи приводит к развитию нарушения эмульсации жиров и недостаточной активации липазы, что запускает патологический процесс: задержку пищевого химуса в просвете кишки, нарушение ферментативной активности кишечной микрофлоры с ранней деконъюгацией желчных кислот. Все это приводит к повышенной пропульсации с клиническим проявлением в виде спастических болей в животе. В копрограмме появляется стеаторея 2-го и 3-го типа. При длительном течении заболевания возможно развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). В то же время уменьшение антимикробного действия желчи может приводить к повреждению мембранных ферментов и нарушению мембранного пищеварения, что еще больше усиливает проявления СИБР, метеоризм, провоцируя болевой синдром и усугубляя моторные нарушения кишечника [14, 15].

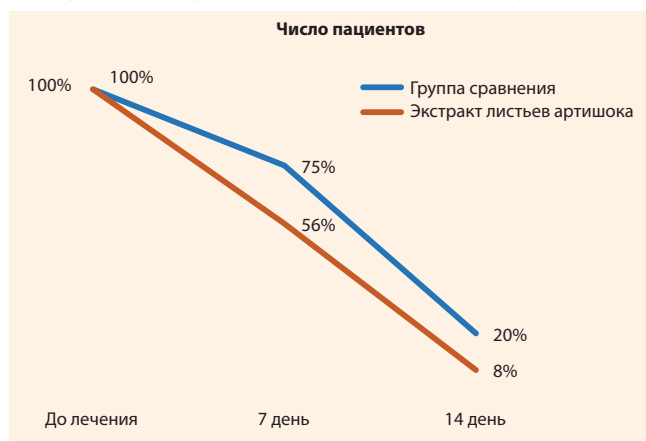
Использование природных лекарственных средств у детей в комплексной терапии моторно-тонических нару-

шений кишечника с билиарной дисфункцией дает положительный результат уже через несколько дней начала приема. Наиболее часто используется препарат растительного происхождения Хофитол® (экстракт из свежих листьев артишока полевого). Данное лекарственное средство содержит высокую дозу экстракта листьев артишока (200 мг на 1 таблетку и 20 г на 100 мл раствора), обладает комплексным действием с преимущественным прямым влиянием на печень, желчный пузырь и почки. В его состав входят активные компоненты, обуславливающие действие препарата: цинарин, цинаропикрин, феноловые кислоты и флавоноиды, каффеохининовые кислоты, секвитерпенлактон, инулин, ферменты, витамины группы A, B1, B2 и C; макро- и микроэлементы, включая Fe, P, Mn. Экстракт свежих листьев артишока (Хофитол®) обладает антиоксидантным, гепатопротективным и желчегонным действием, улучшает выделительную функцию почек. Антиоксидантное действие препарата заключается в восстановлении уровня ферментов антиоксидантной защиты, активации дыхательных ферментов (оксиредуктазы), стабилизации клеточных мембран, нормализации внутриклеточного синтеза холестерина и липидов. Все это защищает клеточную мембрану от повреждающих экзогенных факторов. Гепатопротективное действие экстракта артишока заключается в восстановлении метаболизма клеток печени, нормализации жирового и углеводного обмена. Желчегонное действие препарата проявляется в увеличении объема продуцируемой желчи, уменьшении внутрипеченочного холестаза и нормализации сократимости желчного пузыря. Влияние экстракта листьев артишока на выделительную функцию почек приводит к нормализации клубочковой фильтрации, усилению выведения конечных продуктов азотистого обмена и продуктов печеночной детоксикации. Хофитол® обладает мягким калийсберегающим диуретическим эффектом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЛЕЧЕНИЯ

На клинической базе (ДГКБ им. З.А. Башляевой) кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского проведены срав-

- **Рисунок 1.** Динамика боли в животе и правом подреберье в группе получавших Хофитол® и в группе сравнения ($p < 0,05$)
- **Figure 1.** Dynamics of pain in the abdomen and right hypochondrium in the group receiving Chophytol® and in the comparison group ($p < 0.05$)

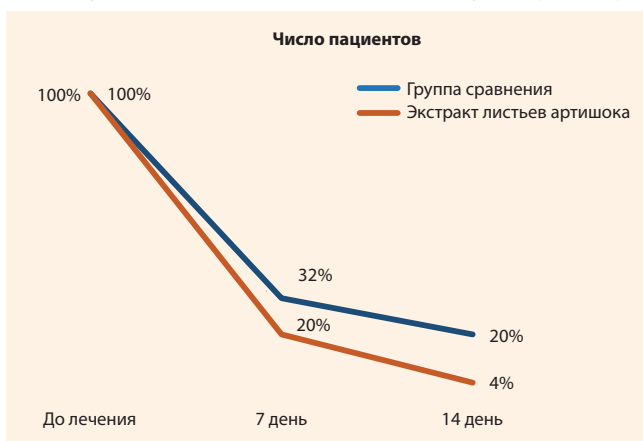


нительные плацебо-контролируемые исследования, посвященные изучению эффективности применения природного лекарственного препарата на основе экстракта свежих листьев артишока (Хофитол®) при функциональных расстройствах билиарного тракта в сочетании с запором у 210 детей в возрасте от 6 до 15 лет (96 мальчиков и 114 девочек).

Оценка клинических симптомов проводилась на 1–7–14-й дни лечения. По оценке динамики клинических симптомов показано, что у детей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта и запором, получавших в комплексной терапии препарат Хофитол®, ликвидация основных жалоб и объективных симптомов была намного быстрее, чем у детей группы сравнения, получавших плацебо.

К моменту госпитализации в стационар у детей с запорами и болью в животе (в эпигастрии, правом подреберье) выявлена дисфункция билиарного тракта. Клинически, кроме болевого синдрома, у половины отмечена выраженная тошнота, снижение аппетита. Всем детям основной группы в комплексной терапии назначен природный препарат на основе экстракта листьев артишока (Хофитол®). К 14-му дню от начала терапии в основной группе, получавшей препарат Хофитол®, отмечено клиническое улучшение состояния: отсутствие болевого синдрома у 92% детей, у 8% – значимое уменьшение болей в правом подреберье (рис. 1). К 21-му дню терапии болевой синдром в группе, получавшей Хофитол®, купирован у всех детей. На фоне приема препарата Хофитол® к 14-му дню лечения тошнота до еды сохранялась только у четверти детей, тогда как в группе сравнения – у 67%. Хофитол® также способствовал нормализации стула у 88% детей через 2 недели, к 4-й неделе приема – у 98% пациентов, тогда как при стандартной терапии нормализация частоты стула к этому времени отмечена только у половины детей (рис. 2, табл. 3). При этом влияния препарата на запирательный аппарат прямой кишки по данным аноректальной манометрии не отмечено. То есть улучшение пассажа кала на фоне приема экстракта листьев артишока (Хофитол®) не связано с влиянием на нервно-мышечный аппарат, а обусловлено послабляющим действием желчи, улучшением переваривания липидов и нормализацией pH в кишечнике.

- **Рисунок 2.** Динамика синдрома запора в группе получавших Хофитол® и в группе сравнения ($p < 0,05$)
- **Figure 2.** Dynamics of constipation syndrome in the group receiving Chophytol® and in the comparison group ($p < 0.05$)



● **Таблица 3.** Динамика клинических проявлений на фоне приема экстракта листьев артишока (Хофитол®) у детей с дисфункцией билиарного тракта

● **Table 3.** The dynamics of clinical manifestations in patients receiving artichoke leaf extract (Chophytol®) in children with biliary tract dysfunction

Симптомы	Основная группа						Контрольная группа					
	1-й день		7-й день		14-й день		1-й день		7-й день		14-й день	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Самостоятельные боли в животе	22	88	14	56	2	8	18	90	15	75	4	20
Боли при пальпации	25	100	18	72	8	32	20	100	15	75	8	40
Тошнота	12	46	3	12	1	4	10	50	5	25	2	10
Снижение аппетита	10	40	4	16	2	8	8	40	6	30	4	20
Запоры	11	44	5	20	1	4	9	45	7	32	4	20

Примечание. $p < 0,05$ – (критерий χ^2) между группами.

В ранее проведенных исследованиях показано, что у детей с хроническим запором значительно снижен уровень энергообмена митохондрий в лимфоцитах периферической крови. Доказано, что у детей с хроническими запорами не только снижено общее количество митохондрий, но и уменьшен их размер, снижена активность фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Данные изменения могут свидетельствовать об усилении процессов гликолиза с образованием лактата и усилением гипоксемии [16]. Учитывая комплексное воздействие экстракта листьев артишока на организм и, в частности, его антиоксидантную активность, в нашем исследовании проводилась оценка общего уровня α -токоферола, перекисного окисления липидов и внутриклеточного антиоксидантного фермента каталазы. Установлено, что уровень каталазы у всех 100% исследуемых детей с дисфункцией билиарного тракта в период обострения заболевания был снижен. Это было более выражено у детей в возрасте 10–12 лет, особенно у мальчиков, что свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты в период обострения заболевания [8].

Антиокислительная активность плазмы крови после лечения Хофитолом достоверно повышалась с $0,65 \pm 0,20$ до $1,66 \pm 0,34$ мМ аскорбатных единиц ($p < 0,05$), что свидетельствует о восстановлении баланса в системе антиоксидантной защиты и позволяет считать оправданным назначение Хофитола при дисфункции билиарного тракта у детей. У ребят из контрольной группы показатели антиоксидантной активности плазмы сохранялись ниже нормативных значений ($0,71 \pm 0,19$ и $0,65 \pm 0,10$) ($p > 0,05$).

При длительном течении заболевания у всех обследованных детей уровень вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) малонового диальдегида (МДА) был повышен в два раза, что имело прямую корреляцию с дли-

тельностью заболевания. У всех детей с дисфункцией билиарного тракта и запорами был снижен уровень внутриклеточного антиоксидантного фермента каталазы и антиоксидантной активности плазмы (АОП), что свидетельствовало о декомпенсации антиоксидантной защиты в период обострения дисфункции билиарного тракта у детей. Наиболее выраженные изменения имели прямую корреляцию по длительности заболевания, у детей 6–10 лет они были менее выражены, чем у подростков [8]. При этом в группе детей (больше у девочек) подросткового возраста уровень α -токоферола был значительно повышен, что свидетельствовало о сложных взаимоотношениях различных показателей системы ПОЛ и антиоксидантной системы, которые необходимо учитывать при выборе антиоксидантов в терапии у детей с дисфункцией билиарного тракта в сочетании с запором.

Вывод

Таким образом, можно говорить о том, что включение в комплексную терапию растительного препарата из экстракта свежих листьев артишока Хофитол® по 1–2 таблетки 3 раза в день в течение 3 недель ускоряло купирование клинических симптомов дисфункциональных расстройств билиарного тракта и снижало частоту запоров у детей в 4 раза по сравнению с группой контроля. Особенно в периоде обострения заболевания у детей достоверное повышение активности ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной активности плазмы крови и уровня каталазы свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты, а высокие уровни α -токоферола показывают необходимость адекватного выбора антиоксидантной терапии. 

Поступила / Received 15.09.2019
Отрецензирована / Review 03.10.2019
Принята в печать / Accepted 17.10.2019

Список литературы

- Peppas G., Alexiou V.G., Mourtzoukou E., Falaga M.E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2008;(8):5. doi: 10.1186/1471-230X-8-5.
- Van den Berg M.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2401–2409. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x.
- Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–238. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.028.
- Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Антишин А.С. Эпизодические и хронические запоры у детей: пошаговый подход к терапии в рамках IV Римских критериев. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)* 2019;01:71–76.
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterol*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- Savino F., Castagno E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E., Oggero R. A prospective 10-year

- study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatrica*. 2005;94(449):129–132. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x.
7. Stifter C.A., Backer P. Crying Behaviour and its Impact on Psychosocial Child Development. In: Tremblay R.E., Boivin M., Peters R.DeV. (eds.). *Encyclopedia on Early Childhood Development*. Updated March 2017. Accessed October 16, 2019. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/crying-behaviour/according-experts/crying-behaviour-and-its-impact-psychosocial-child-development>.
 8. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения. *Фарматека*. 2012;(2):71–77. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6581>.
 9. Комарова Е.В. Хронический запор у детей (медицинские и социальные аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 24 с. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/hronicheskiy-zapor-u-detey-meditsinskie-i-sotsialnye-aspekty>.
 10. Шишкина С.В. Диагностика и коррекция нарушенной моторной функции ЖКТ при дисфункциональных расстройствах билиарного тракта у детей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 25 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/diagnostika-i-korreksiya-narushenii-motornoi-funktsii-zheludochno-kishechnogo-trakta-pri-di>.
 11. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y. Faure C., Langendam M.W., Nurko S., Staiano A., Vandenplas Y., Benninga M.A. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
 12. Gordon M.J., Parker C.E., Akobeng A.K., Thomas A.G. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD009118. doi: 10.1002/14651858.CD009118.pub3.
 13. Miller M.K., Dowd M.D., Friesen C.A., Walsh-Kelly C.M. A randomized trial of enema versus polyethylene glycol 3350 for fecal disimpaction in children presenting to an emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(2):115–119. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182442c0a.
 14. Захарова И.Н., Пыков М.И., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Зайденварг Г.Е., Радченко Е.Р., Степурина Л.Л. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Что нужно знать педиатру. *Медицинский совет*. 2018;(11):91–102. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-91-102.
 15. Хендерсон Дж.М. *Патофизиология органов пищеварения*. Пер. с англ. М.; СПб.: Бином-Невский диалект, 1997. 287 с.
 16. Парфенов А.И. *Энтерология*. М.: Трида-Х, 2002. 724 с.
 17. Семенова Г.Ф., Комарова Е.В., Потопов А.С., Петрова А.В., Шищенко В.М., Петричук С.В. Информативность основного энергообмена митохондрий лимфоцитов периферической крови у детей с хроническими запорами. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(3):48–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/informativnost-osnovnogo-energoobmena-mitohondriy-limfotsitov-perifericheskoy-krovi-u-detey-s-hronicheskimi-zaporami>.

References

1. Peppas G., Alexiou V.G., Mourtoukou E., Falaga M.E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2008;(8):5. doi: 10.1186/1471-230X-8-5.
2. Van den Berg M.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2401–2409. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x.
3. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–238. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.028.
4. Ehrdes S.I., Matsukatova B.O., Antishin A.S. Occasional and chronic constipation in children: stepwise approach to the therapy under the Roman IV criteria. *Consilium Medicum*. 2019;(01):71–76. (In Russ.)
5. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterol*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
6. Savino F., Castagno E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E., Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatrica*. 2005;94(449):129–132. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x.
7. Stifter C.A., Backer P. Crying Behaviour and its Impact on Psychosocial Child Development. In: Tremblay R.E., Boivin M., Peters R.DeV. (eds.). *Encyclopedia on Early Childhood Development*. Updated March 2017. Accessed October 16, 2019. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/crying-behaviour/according-experts/crying-behaviour-and-its-impact-psychosocial-child-development>.
8. Ardatkaya M.D. Functional Disorders Of The Biliary Tract: Problems Of Diagnosis And Treatment. *Pharmateka*. 2012;(2):71–77. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6581>.
9. Komarova E.V. Chronic constipation in children (medical and social aspects): extended abstract of ... Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2007. 24 p. (In Russ.) Available at: <http://medical-diss.com/medicina/hronicheskiy-zapor-u-detey-meditsinskie-i-sotsialnye-aspekty>.
10. Shishkina S.V. Diagnosis and management of the gastrointestinal tract motor dysfunction in dysfunctional biliary tract disorders in children: Dissertation of ... Cand. of Sci. (Med.). Moscow, 2013. 25 p. (In Russ.) Available at: <https://www.dissercat.com/content/diagnostika-i-korreksiya-narushenii-motornoi-funktsii-zheludochno-kishechnogo-trakta-pri-di>.
11. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y. Faure C., Langendam M.W., Nurko S., Staiano A., Vandenplas Y., Benninga M.A. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
12. Gordon M.J., Parker C.E., Akobeng A.K., Thomas A.G. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD009118. doi: 10.1002/14651858.CD009118.pub3.
13. Miller M.K., Dowd M.D., Friesen C.A., Walsh-Kelly C.M. A randomized trial of enema versus polyethylene glycol 3350 for fecal disimpaction in children presenting to an emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(2):115–119. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182442c0a.
14. Zakharova I.N., Pykov M.I., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Zaidenvarg G.E., Radchenko E.P., Stepurina L.L. Functional disorders of the biliary tract. What a pediatrician needs to know. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2018;(11):91–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-91-102.
15. Henderson J.M. *Gastrointestinal Pathophysiology*. Translation from English M.; SPb.: Binom-Nevsky dialect, 1997. 287 p. (In Russ.)
16. Parfenov A.I. *Enterology*. M.: Triada-X, 2002. 724 p. (In Russ.)
17. Semenova G.F., Komarova E., Potapov A., Petrova A., Shishchenko V., Petrichuk S. Informative energy exchange of peripheral lymphocyte blood mitochondria in children with chronic constipation. *Voprosy sovremennoy pediatrii* = *Current Pediatrics*. 2007;6(3):48–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/informativnost-osnovnogo-energoobmena-mitohondriy-limfotsitov-perifericheskoy-krovi-u-detey-s-hronicheskimi-zaporami>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., окружной детский гастроэнтеролог ЦСАО г. Москвы, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Шишкина Светлана Вячеславовна, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, ООО «Хавен» — клинический госпиталь «Лапино», Детский клинико-диагностический центр; 143081, Россия, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, д. 111; e-mail: tymma_88@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of Russia, Head of Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med.), District Children's Gastroenterologist for Northwest Administrative District of Moscow, Assistant Professor of Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Svetlana V. Shishkina, Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, Gastroenterologist, Haven LLC – Medical Hospital Lapino, Children's Clinical Diagnostic Center; 111, Lapino village, Odintsovo district, Moscow region, 143081, Russia; e-mail: tymma_88@mail.ru

Эффективность нутритивной поддержки детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете

В.А. Курьянинова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0731-7153, e-mail: vichkak@mail.ru
М.В. Стоян^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7390-6204, e-mail: marina-stoyan@mail.ru
И.Н. Захарова³, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru
Л.Я. Климов¹, ORCID: 0000-0001-7248-1614, e-mail: klimov_leo@mail.ru
В.С. Кашников^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6056-1564, e-mail: 721771@mail.ru
Р.А. Атанесян¹, ORCID: 0000-0001-5811-0024, e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru
С.В. Долбня¹, ORCID: 0000-0002-2056-153X, e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru
Л.Д. Кочнева¹, ORCID: 0000-0001-7186-4445, e-mail: kochneva.lyubov.96@mail.ru
Е.В. Завьялова⁴, ORCID: 0000-0002-2303-740X, e-mail: katy7724@yandex.ru
Л.М. Абрамская¹, ORCID: 0000-0002-7067-2633, e-mail: mila-alm@mail.ru

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310

² Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Ленина, д. 304

Резюме

Пациенты, соблюдающие безглютеновую диету, входят в группу риска по формированию полигиповитаминозов и дефицитных состояний, что требует сапплементации их пищевого рациона для профилактики нутритивной недостаточности.

Цель исследования: анализ динамики антропометрических и лабораторных показателей, компонентов качества жизни у детей с целиакией на фоне месячного курса приема гиперкалорийной смеси для энтерального питания.

Материалы и методы исследования: 45 детей с целиакией в возрасте 2–10 лет (средний возраст $6,3 \pm 0,3$ года), соблюдающих строгую безглютеновую диету более одного года. Все пациенты в течение 1 месяца получали дополнительное энтеральное питание гиперкалорийной смесью в объеме 200 мл/сут (300 ккал/сут) в качестве дотации к основному пищевому рациону. Выделены две группы больных, получающих сапплементацию рациона в 2012–2013 и 2017–2018 гг. Физическое развитие оценивалось по программе WHO AnthroPlus. Оценка показателей качества жизни проводилась с помощью опросника PedQL 4.0.

Результаты: общая частота белково-энергетической недостаточности (БЭН) до курса нутритивной поддержки составила 13 (28,9%) случаев, при этом острая БЭН диагностирована у 6 (13,3%), а хроническая БЭН – у 7 (15,6%) больных. На фоне курса нутритивной поддержки у детей с целиакией отмечалось достоверное сокращение отставания в массе, росте и ИМТ в обеих группах. Пациенты 2012–2013 гг. первоначально имели более тяжелое отставание в массе и росте по сравнению с детьми 2017–2018 гг. Было отмечено улучшение суммы показателей качества жизни на 6,3% у детей первой и на 4,3% у детей второй группы на фоне нутритивной поддержки.

Выводы: обогащение рациона детей гиперкалорийной смесью с пищевыми волокнами способствует ускорению темпов физического развития, сокращению числа детей с БЭН, улучшению показателей гемограммы и большинства компонентов качества жизни.

Ключевые слова: безглютеновая диета, физическое развитие, нутритивная поддержка, энтеральное питание, сапплементация рациона, целиакия

Для цитирования: Курьянинова В.А., Стоян М.В., Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кашников В.С., Атанесян Р.А., Долбня С.В., Кочнева Л.Д., Завьялова Е.В., Абрамская Л.М. Эффективность нутритивной поддержки детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете. *Медицинский совет*. 2019;(17):138–146. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-138-146.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Effectiveness of nutritional supplementation for children with coeliac disease who are on a gluten-free diet

Viktoriya A. Kur'yaninova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0731-7153, e-mail: vichkak@mail.ru
Marina V. Stoyan^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7390-6204, e-mail: marina-stoyan@mail.ru
Irina N. Zakharova³, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru
Leonid Ya. Klimov¹, ORCID: 0000-0001-7248-1614, e-mail: klimov_leo@mail.ru
Vyacheslav S. Kashnikov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6056-1564, e-mail: 721771@mail.ru
Roza A. Atanesyan¹, ORCID: 0000-0001-5811-0024, e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru
Svetlana V. Dolbnya¹, ORCID: 0000-0002-2056-153X, e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru
Lyubov D. Kochneva¹, ORCID: 0000-0001-7186-4445, e-mail: kochneva.lyubov.96@mail.ru
Ekaterina V. Zav'yalova⁴, ORCID: 0000-0002-2303-740X, e-mail: katy7724@yandex.ru
Lyudmila M. Abramskaya¹, ORCID: 0000-0002-7067-2633, e-mail: mila-alm@mail.ru

¹ Stavropol State Medical University, 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia

² Municipal Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippov, 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Centre for Family Health and Reproduction of the Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, 304, Lenin St, Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Patients on a gluten-free diet are at risk of developing polyhypoavitaminosis and deficiency states, which requires the supplementation of their diet to prevent nutrient deficiencies.

The aim of the study: to analyze the dynamics of anthropometric and laboratory parameters, components of the quality of life in children with coeliac disease on the background of a month-long course of administration of hypercaloric mixture for enteric nutrition.

Materials and methods: 45 children with coeliac disease aged 2-10 years (mean age 6.3 ± 0.3 years) on a strict gluten-free diet for more than one year. All patients received additional enteric nutrition with a hypercaloric mixture in the volume of 200 ml/day (300 kcal/day) for 1 month as a supplement to the main food ration. Two groups of patients receiving the supplement in 2012-2013 and 2017-2018 were identified. Physical development was assessed under the WHO AnthroPlus programme. The quality of life indicators were assessed using the PedQL 4.0 questionnaire.

Results: the total frequency of protein-calorie deficiency (PCD) before the course of nutritional supplementation was 13 (28.9%) cases, while acute PCD was diagnosed in 6 (13.3%) and chronic PCD - in 7 (15.6%) patients. Against the background of the course of nutritious supplementation in children with coeliac disease, there was a significant reduction in weight, height and BMI in both groups. Patients in 2012-2013 initially had a greater gap in weight and height compared to children in 2017-2018. There was an improvement in the sum of the quality of life indicators by 6.3% for children in the first group and by 4.3% for children in the second group against the background of nutritional supplementation.

Conclusions: Enrichment of children's diets with a hypercaloric blend of dietary fiber helps to accelerate the pace of physical development, reduce the number of children with diabetes mellitus, improve hemogram rates and most components of quality of life.

Keywords: gluten-free diet, physical development, nutrient support, enteric nutrition, supplementation, coeliac disease

For citation: Kur'yaninova V.A., Stoyan M.V., Zakharova I.N., Klimov L.YA., Kashnikov V.S., Atanesyan R.A., Dolbnya S.V., Kochneva L.D., Zav'yalova E.V., Abramskaya L.M. Efficiency of nutritional supplementation for children with coeliac disease who are on a gluten-free diet. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):138-146. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-138-146.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия, как становится понятно в течение последних десятилетий, не только гораздо более распространенное заболевание, но и наиболее типичный патологический процесс, на модели которого можно рассматривать патофизиологию синдрома мальабсорбции [1]. В результате атрофической энтеропатии в остром периоде заболевания происходит нарушение всасывания макро- и микронутриентов, следствием чего зачастую является формирование разнообразных дефицитных состояний и их комбинаций, не только влияющих на темпы физического развития, но и в ряде случаев обуславливающих моно-симптомные дефициты (нарушение минерализации костной ткани с развитием остеопении и/или остеопороза, торпидный к стандартной ферротерапии дефицит железа и др.) [2]. Формирование задержки темпов физического развития у многих пациентов с типичной и – значительно чаще – с атипичной формой целиакии происходит постепенно, нередко за несколько лет до постановки диагноза, при этом и задержка роста, и дефицит массы тела могут являться независимыми друг от друга симптомами, являющимися поводом для обращения к врачу [1, 2]. В последние десятилетия нарушения темпов физического развития детей, ранее обозначавшиеся терминами «гипотрофия» и «гипостатура», во всем мире называются синтетическим

термином «белково-энергетическая недостаточность» или «белково-калорийная недостаточность» [3].

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – алиментарно-зависимое состояние, вызванное преимущественным белковым и/или энергетическим голоданием достаточной длительности и/или интенсивности. БЭН проявляется комплексным нарушением гомеостаза в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения состава тела, нарушения нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта и других органов и их систем [3, 4].

Недостаточное питание и потеря массы тела сопровождаются в большинстве случаев гиповитаминозом, дефицитом многих эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, оптимальный рост, развитие мозга. Поэтому длительно текущей БЭН часто сопутствует отставание в психомоторном развитии, задержка речевых и когнитивных навыков и функций, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета, что, в свою очередь, усугубляет явления БЭН у ребенка. Наряду с общими проявлениями, дефицит отдельных микронутриентов сопровождается развитием специфической симптоматики [5, 6].

На сегодняшний день единственным методом лечения целиакии, доказавшим свою эффективность, является

пожизненная элиминационная диета [7, 8]. Одна из наиболее серьезных проблем для детей с целиакией – это соблюдение строгой пожизненной безглютеновой диеты (БГД). Соблюдение диеты предполагает полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Для контроля соблюдения БГД во всем мире рекомендуют использовать серологические методы определения уровня антител к тканевой трансглутаминазе, деамидированным пептидам глиадина IgA и IgG [2]. Тем не менее, несмотря на соблюдение строгой БГД, часть пациентов не достигают антропометрических показателей своих ровесников (рост, масса тела), а нередко имеют выраженную задержку физического развития [9, 10].

Парадоксально на первый взгляд, но дети, соблюдающие строгую БГД, находятся тем не менее в группе риска по развитию полигиповитаминозов и дефицитных состояний [11, 12]. Исследования, посвященные распространенности дефицитных состояний на фоне БГД, подтверждают, что у пациентов сохраняется дефицит кальция и витамина D, витамина B₁₂, железа, фолиевой кислоты [13, 14]. У детей с целиакией значительно снижена по сравнению со здоровыми ровесниками минеральная плотность костной ткани [15, 16]. Качественными и полуколичественными методами, причем и на детской, и на взрослой когорте пациентов, показано, что отнюдь не у всех больных с целиакией на фоне соблюдения БГД восстанавливается активность лактазы независимо от скорости купирования энтерального синдрома [17, 18]. Именно поэтому, с одной стороны, у большинства из них ограничено употребление молока и молочных продуктов, что в значительной степени сокращает не только поступление крайне ценного с биологической точки зрения молочного белка, но и кальция, а с другой стороны, эти пациенты, находясь на строгой БГД, нуждаются тем не менее в безлактозных или низколактозных молочных продуктах [17].

Одним из важнейших клинических признаков целиакии является отставание темпов физического развития, которое обусловлено полинутриентной недостаточностью вследствие атрофических изменений слизистой оболочки тонкого кишечника. Нередко именно низкий уровень физического развития ребенка заставляет родителей обратиться за консультацией, в ходе которой выясняется длительное существование стертой клинической картины заболевания без типичной диареи. Клинико-морфологическое и серологическое обследование этих пациентов во многих случаях выявляет целиакию [19].

Дети, соблюдающие БГД, нередко имеют задержку физического развития. Для мониторинга антропометрических показателей используют в основном показатели роста и массы тела, оцениваемые по центильным таблицам, и проводят расчет индекса массы тела (ИМТ). Именно эти показатели, используемые для определения нутритивного статуса, в большей мере отражают наличие и степень БЭН. Тем не менее подобная рутинная оценка антропометрических показателей не может служить единственным критерием для анализа нутритивного статуса у ребенка. На современном этапе развития диагностической и лабораторной техники представляется возможным выявить более

тонкие механизмы нутритивных нарушений, определить перспективные лабораторные параметры, которые в полной мере будут характеризовать индивидуальные потребности в восполнении нутриентов у больных детей.

Нарушения нутритивного статуса, возникающие у больных с целиакией, восполняются в лечебной практике за счет использования лекарственных препаратов и дополнительного энтерального питания специализированными смесями. При таком способе коррекции наблюдается высокая клиническая эффективность купирования дефицитных состояний. Обогащение рациона питания изо- и гиперкалорийными смесями для энтерального питания во всем мире является одним из наиболее распространенных методов коррекции темпов физического развития, в которых повышение энергетической ценности достигается за счет увеличения уровня белка и жира [2].

В многоцентровое турецкое исследование Kansu A. и соавт. были включены 345 детей в возрасте 1–10 лет с задержкой роста и недостаточностью питания с показателями роста и массы тела менее 2 SD. Всем пациентам в течение шести месяцев были назначены гиперкалорийные смеси для энтерального питания с высоким содержанием волокон. В среднем дети ежедневно получали 40 ккал/кг смеси. В результате исследования было выявлено достоверное увеличение всех антропометрических показателей ($p < 0,001$), улучшение аппетита и регуляции желудочно-кишечного тракта [20].

Энтеральное питание может использоваться для коррекции нарушений питания, метаболических нарушений, адекватного восполнения потребностей организма в энергии, макро- и микронутриентах, в качестве альтернативного варианта высокоэффективной БГД, поскольку смеси для энтерального питания не содержат глютена и лактозы, обогащены железом, кальцием, витаминами и пищевыми волокнами.

БГД сама по себе не является полностью сбалансированной по содержанию витаминов, микроэлементов и особенно по содержанию пищевых волокон [21, 22, 23]. Соблюдение БГД сопровождается не только развитием дефицитных состояний, но и психологические трудности [24]. Заболевание предполагает полную смену не только рациона питания, но и образа жизни. Большинство родителей, дети которых вынуждены соблюдать БГД, испытывают постоянный дискомфорт, следствием которого являются повышенное внимание к состоянию здоровья ребенка, поиск возможных осложнений заболевания и нарушений в развитии [25, 26].

Цель исследования – анализ динамики антропометрических и лабораторных показателей, компонентов качества жизни (КЖ) у детей с целиакией на фоне месячного курса приема гиперкалорийной смеси для энтерального питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 45 детей с диагнозом «целиакия» в возрасте от 2 до 10 лет (средний возраст

6,3 ± 0,3 года), находящихся на строгой БГД продолжительностью не менее 1 года. Среди пациентов было 28 (62,2%) девочек и 17 (37,8%) мальчиков. Детей дошкольного возраста было 2 (4,5%), дошкольного – 24 (53,3%) и младшего школьного возраста – 19 (42,2%). Диагноз целиакии верифицирован в соответствии с клинико-серологическими и морфологическими критериями ESPGHAN-2012.

Все пациенты в течение 1 месяца ежедневно перорально получали дополнительное энтеральное питание гиперкалорийной смесью с пищевыми волокнами (в объеме 200 мл/сут (300 ккал/сут) в дополнение к основному пищевому рациону. Гиперкалорийная смесь с пищевыми волокнами – это безлактозная безглютеновая смесь для энтерального питания детей с энергетической ценностью 1,5 ккал/мл, при этом за счет белка обеспечивается 12%, углеводов – 43,8%, жиров – 44,8% калорийности. Смесь обогащена L-карнитином, витаминами, минералами, содержит пребиотики и пищевые волокна, способствующие оптимальному функционированию кишечной микрофлоры. Переносимость смеси у всех 45 детей была хорошей.

До и после курса нутритивной поддержки всем пациентам оценивали антропометрические показатели (масса тела, длина тела, ИМТ, окружность груди, плеча, бедра, живота), проводили калиперометрию с измерением толщины кожной складки в четырех точках (над бицепсом, над трицепсом, под углом лопатки, над крылом подвздошной кости). Анализ параметров физического развития проводился с помощью программы WHO AnthroPlus-2009. Для оценки формы и степени тяжести БЭН использовалась классификация K.F. Joosten.

Оценка показателей КЖ проводилась с помощью опросника Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL Generic Score 4.0 на русском языке. Используются родительская и детская формы опросника. Количественно оценивались следующие показатели: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование (РФ), суммарная оценка (СО) [27, 28].

Лабораторное исследование включало определение клинического и биохимического анализа крови.

Все результаты сравнивались до и после курса нутритивной поддержки.

От родителей детей было получено информированное согласие на проведение медицинских манипуляций.

Пациенты разделены на 2 группы. Первую составили 22 ребенка, которым саплементация рациона проводилась в 2012–2013 гг., а 23 пациентам второй группы нутритивная поддержка осуществлялась в 2017–2018 гг.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились при помощи пакета программ Statistica 10.0 и AtteStat. Параметрические показатели при нормальном распределении признаков оценивались с помощью t-критерия Стьюдента, а при аномальном распределении признака использовался U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения непараметрических показателей рассчитывался критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

БГД исследуемых нами пациентов состояла из продуктов промышленного и домашнего приготовления, при этом энергетическая ценность пищевого рациона и его сбалансированность по микро- и макронутриентам в большинстве случаев не соответствовала потребностям ребенка. Данное обстоятельство является причиной сохранения БЭН у детей с целиакией, несмотря на строгое соблюдение БГД.

Частота БЭН до курса нутритивной поддержки в общей группе детей составила 13 (28,9%) случаев, при этом острая БЭН диагностирована у 6 (13,3%), а хроническая БЭН – у 7 (15,6%) больных. Обращает на себя внимание, что в первой группе больных БЭН выявлена в 8 (36,4%) случаях, а во второй – у 5 (21,7%) детей ($p > 0,05$). Через 1 месяц нутритивной поддержки у 2 (4,4%) пациентов острая БЭН купирована.

Важнейшим критерием эффективности курса нутритивной поддержки является прирост длины и массы тела. Повышение калорийности диеты за счет увеличения квоты белка стимулирует гормонально-метаболическую регуляцию и способствует повышению уровня анаболизма. Результаты анализа частоты отклонения антропометрических показателей на фоне саплементации рациона представлены в *таблице 1*.

На фоне курса нутритивной поддержки у детей с целиакией отмечается достоверное сокращение отставания в массе, росте и ИМТ в обеих группах. Общее число детей с нормальными показателями массы тела увеличилось на 8,9%, а с нормальным ростом – лишь на 4,4%. Отмечается сокращение количества детей с тяжелым дефицитом массы тела с 22,2 до 15,6%, а также задержкой роста, не достигающей степени соматогенного нанизма, с 17,8 до 13,3%. Пациенты 2012–2013 гг. первоначально имели более тяжелое отставание в массе и росте по сравнению с детьми 2017–2018 гг. Это обусловлено тем, что в последние годы верификация целиакии в большинстве случаев осуществляется до развития у больных тяжелой степени БЭН.

Достоверно значимых изменений в окружности груди, плеча, бедра и живота на фоне курса нутритивной поддержки не выявлено.

Общий показатель калиперометрии 4 складок (над бицепсом, трицепсом, углом лопатки и передней брюшной стенкой) на фоне месячного курса саплементации рациона достоверно увеличился с $43,0 \pm 1,4$ до $48,0 \pm 1,1$ мм ($p < 0,01$) у детей первой группы и с $40,9 \pm 1,3$ до $43,1 \pm 1,0$ мм ($p < 0,05$) у детей второй группы.

В процессе курса нутритивной поддержки проанализированы лабораторные показатели пациентов. В *таблице 2* представлены результаты клинического анализа крови детей с целиакией на фоне саплементации рациона.

Анализ гематологических данных показывает, что количественные характеристики периферической крови имеют положительную динамику на фоне месячного курса энтерального питания. Уровень эритроцитов и

гемоглобина достоверно увеличился у пациентов второй группы, а качественные показатели эритроцитов, характеризующие их насыщение гемоглобином, в процессе сапплементации рациона достоверно повышаются у детей первой группы. Это отражает наличие в составе гиперкалорийной смеси двухвалентного железа.

В таблице 3 представлены результаты исследования динамики биохимических показателей крови на фоне курса нутритивной поддержки.

В результате сравнительного анализа основных биохимических показателей крови выявили, что на фоне месячного курса энтерального питания существенных изменений не отмечается. Средние значения находятся в пределах референтных цифр. Лишь у детей второй группы отмечается достоверное снижение уровня АЛТ и холестерина.

Мы проанализировали динамику КЖ пациентов с целиакией на фоне сапплементации рациона. При анкетировании

детей до и после курса нутритивной поддержки были получены ответы, характеризующие КЖ (рис. 1).

На фоне курса месячного курса дополнительного энтерального питания отмечается улучшение суммы показателей КЖ на 6,3% у детей первой и на 4,3% у детей второй группы. Результаты анкетирования детей в 2012–2013 и 2017–2018 гг. были сопоставимыми. Максимальное улучшение КЖ в анализируемых группах выявлено в ФФ – на 6,4 и 7,3%, СФ – на 8,2 и 4,9% соответственно. Отсутствие значимых различий в субъективной оценке объясняется низкой озабоченностью детей о своем заболевании.

Данные анкетирования родителей представлены на рисунке 2.

Сравнительный анализ показателей КЖ демонстрирует повышение всех компонентов КЖ на фоне месячного курса энтерального питания как по мнению детей, так и по мнению родителей в обеих группах.

● **Таблица 1.** Показатели физического развития у детей с целиакией на фоне курса нутритивной поддержки

● **Table 1.** Indicators of physical development in children with coeliac disease on the background of nutritional supplementation

Показатели ФР	2012–2013 гг., n = 22		2017–2018 гг., n = 23		Достоверность различий	
	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса	P ₁	P ₂
Z-scor массы тела	-1,4 ± 0,2	-1,1 ± 0,2	-0,7 ± 0,3	-0,5 ± 0,3	<0,001	<0,001
Z-scor длины тела	-0,9 ± 0,2	-0,6 ± 0,2	-0,4 ± 0,3	-0,4 ± 0,3	<0,001	>0,05
Z-scor ИМТ	-1,2 ± 0,2	-1,1 ± 0,2	-0,6 ± 0,2	-0,4 ± 0,2	<0,05	<0,001
масса тела -2,0 SDS и более	6 (27,3%)	4 (18,2%)	4 (17,4%)	3 (13,0%)	>0,05	>0,05
масса тела от -1,0 до -2,0 SDS	7 (31,8%)	7 (31,8%)	5 (21,7%)	4 (17,4%)	>0,05	>0,05
масса тела от +1,0 до -1,0 SDS	9 (40,9%)	11 (50,0%)	14 (60,9%)	16 (69,6%)	>0,05	>0,05
длина тела -2,0 SDS и более	4 (18,2%)	4 (18,2%)	3 (13,0%)	3 (13,0%)	>0,05	>0,05
длина тела от -1,0 до -2,0 SDS	5 (22,7%)	4 (18,2%)	3 (13,0%)	2 (8,7%)	>0,05	>0,05
длина тела от +1,0 до -1,0 SDS	13 (59,1%)	14 (63,6%)	17 (74,0%)	18 (78,3%)	>0,05	>0,05
длина тела ниже 5-го перцентиля	7 (31,8%)	6 (27,3%)	4 (17,4%)	3 (13,0%)	>0,05	>0,05
масса тела ниже 5-го перцентиля	5 (22,7%)	4 (18,2%)	5 (21,7%)	4 (17,4%)	>0,05	>0,05

Примечание. P₁ – достоверность различий показателей между пациентами 2012–2013 гг.

P₂ – достоверность различий показателей между пациентами 2017–2018 гг.

● **Таблица 2.** Показатели гемограммы у детей с целиакией на фоне курса нутритивной поддержки

● **Table 2.** Hemogram indicators for children with coeliac disease on the background of nutritional supplementation

Гематологические показатели	2012–2013 гг., n = 22		2017–2018 гг., n = 23		Достоверность различий	
	Начало курса	Окончание курса	Начало курса	Окончание курса	P ₁	P ₂
RBC, 10 ¹² /л	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	5,0 ± 0,1	>0,05	<0,01
Hb, г/л	130,1 ± 0,2	132,0 ± 0,2	129,8 ± 1,9	135,1 ± 1,9	>0,05	<0,001
MCV, фл	80,1 ± 0,7	79,7 ± 0,7	75,3 ± 1,6	75,4 ± 1,4	>0,05	>0,05
MCH, пг	27,5 ± 0,2	28,5 ± 0,3	27,1 ± 0,6	27,2 ± 0,6	<0,01	>0,05
MCHC, г/л	34,4 ± 0,2	35,5 ± 0,2	35,9 ± 0,2	35,9 ± 0,2	<0,001	>0,05
WBC, 10 ⁹ /л	7,2 ± 0,4	6,0 ± 0,2	7,0 ± 0,5	6,5 ± 0,3	<0,01	>0,05

Примечание. P₁ – достоверность различий показателей между пациентами 2012–2013 гг.

P₂ – достоверность различий показателей между пациентами 2017–2018 гг.

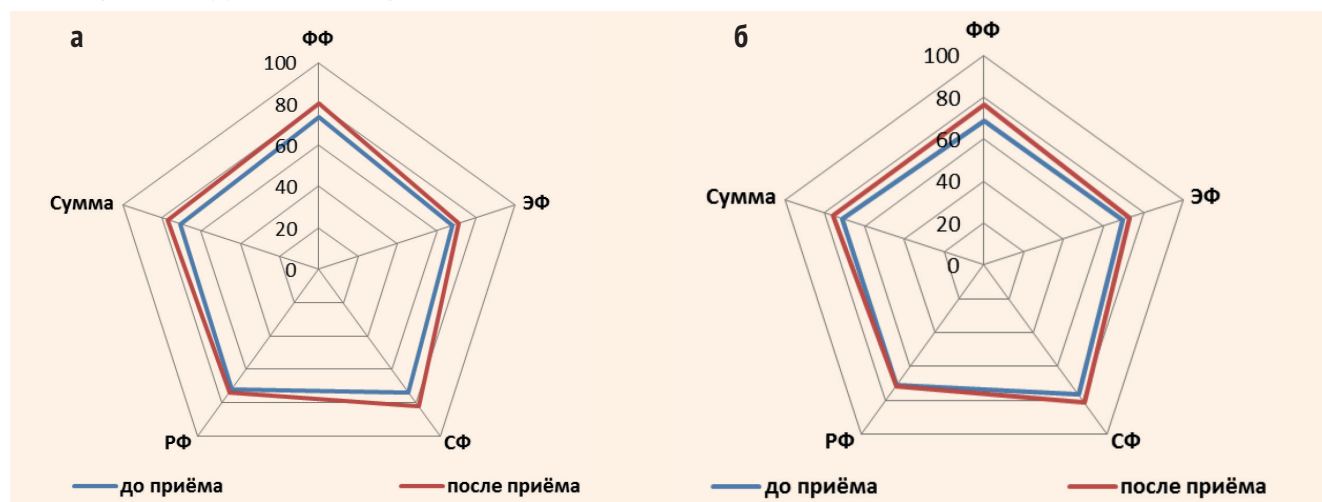
● **Таблица 3.** Показатели биохимического анализа крови у детей с целиакией на фоне курса нутритивной поддержки
 ● **Table 3.** Indicators of biochemical blood analysis in children with coeliac disease on the background of a course of nutritive supplementation

Биохимические показатели	2012–2013 гг., n = 22		2017–2018 гг., n = 23		Достоверность различий	
	Начало курса	Окончание курса	Начало курса	Окончание курса	P ₁	P ₂
Общий белок, г/л	71,9 ± 0,9	71,3 ± 0,9	68,0 ± 0,3	68,0 ± 0,3	>0,05	>0,05
АЛТ, ЕД/л	14,3 ± 0,5	14,2 ± 0,6	19,1 ± 2,3	16,1 ± 0,7	>0,05	>0,05
АСТ, ЕД/л	28,9 ± 0,9	29,9 ± 0,9	26,4 ± 0,7	24,8 ± 0,7	>0,05	<0,05
Холестерин, ммоль/л	4,6 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,2	4,1 ± 0,1	>0,05	<0,05
Железо сывороточное, мкмоль/л	16,3 ± 1,6	17,0 ± 1,0	14,9 ± 1,0	14,6 ± 0,9	>0,05	>0,05
Ферритин, мкг/л	35,2 ± 4,5	27,6 ± 4,0	39,5 ± 4,5	32,8 ± 3,2	>0,05	>0,05
Трансферрин, г/л	-	-	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,1	-	>0,05
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	-	-	>0,05	-
Магний, ммоль/л	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	-	-	>0,05	-

Примечание. P₁ – достоверность различий показателей между пациентами 2012–2013 гг.
 P₂ – достоверность различий показателей между пациентами 2017–2018 гг.

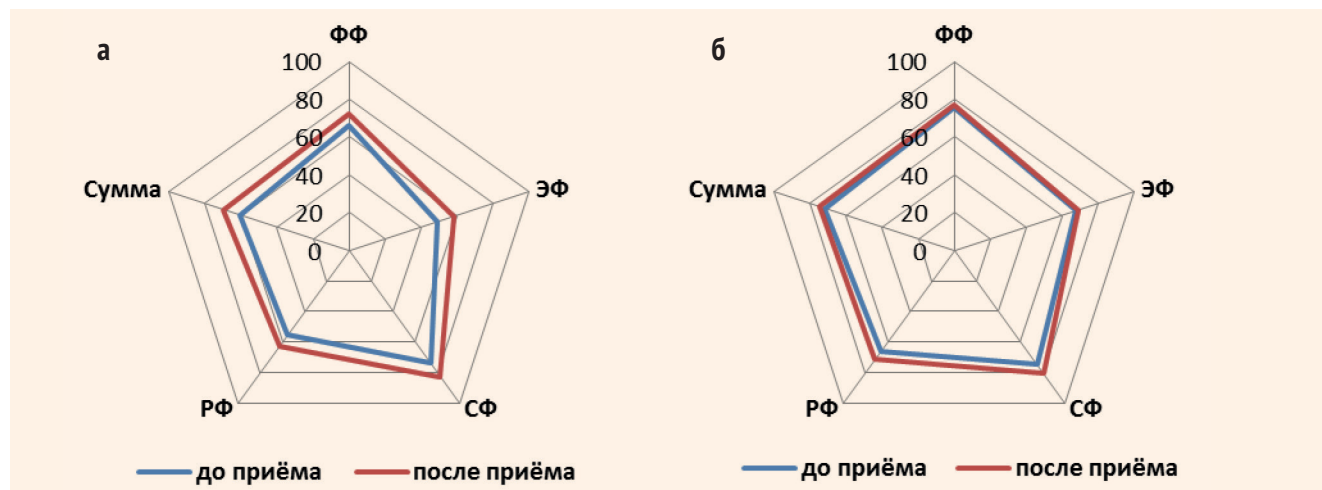
● **Рисунок 1.** Показатели КЖ пациентов с целиакией на фоне нутритивной поддержки по мнению детей а) первой и б) второй групп

● **Figure 1.** QoL indicators for patients with coeliac disease on the background of nutritional supplementation in children (a) of the first group and (b) of the second group



● **Рисунок 2.** Показатели КЖ пациентов с целиакией на фоне нутритивной поддержки по мнению родителей а) первой и б) второй групп

● **Figure 2.** Indicators of QoL in patients with coeliac disease against a background of nutritious support according to parents (a) of the first and (b) of the second groups



Сумма показателей КЖ, по мнению родителей, увеличилась на 8,9 и 3,1% у детей первой и второй групп. Изначально родители детей 2017–2018 гг. оценивали КЖ на 10,9% выше по сравнению с детьми 2012–2013 гг. ($p < 0,05$). Родители пациентов первой группы отмечают максимальные сдвиги в ЭФ на 9,1% ($p < 0,05$) и СФ на 9,1% ($p < 0,05$), в меньшей степени в ФФ – на 6,2% и РФ – на 7,3%. Во второй группе родители максимально оценили КЖ детей в СФ – на 5,6% ($p < 0,05$).

В течение месячного курса энтерального питания жалоб на органолептические свойства смеси, аллергических реакций при ее использовании у детей не отмечалось.

Таким образом, нами разработана и успешно апробирована методика обогащения рациона детей с целиакией, находящихся на БГД, с помощью гиперкалорийной полимерной смеси с пищевыми волокнами, которая позволила достичь существенной положительной динамики клинико-антропометрических показателей. Параллельно динамике антропометрических показателей обогащение рациона положительно отражается на всех компонентах КЖ детей с целиакией.

ВЫВОДЫ

1. Строгая БГД у детей с целиакией, к сожалению, не гарантирует нормализации антропометрических показателей, так как может сопровождаться формиро-

ванием дефицита ряда макро- и микронутриентов, играющих важную роль в обеспечении процессов линейного роста и прироста массы тела.

2. Пациенты с целиакией, у которых сохраняется отставание антропометрических показателей от средних величин, нуждаются в нутритивной поддержке, им показаны курсы сапплементации рациона с использованием гиперкалорийной смеси.
3. Месячный курс дополнительного энтерального питания способствует ускорению темпов физического развития. Пролонгированный эффект курса нутритивного питания связан не столько с динамикой массы тела, сколько с ускорением линейного роста, отражающим анаболическую направленность обмена веществ.
4. На фоне курса нутритивной поддержки происходит существенное улучшение показателей КЖ по оценке детей и их родителей.
5. Смеси для энтерального питания необходимо включать в состав БГД наравне с другими безглютеновыми продуктами в качестве высокоэффективного источника макро- и микронутриентов.
6. Всем пациентам с целиакией рекомендовано обеспечить дополнительный прием энтерального питания гиперкалорийной смесью в целях предотвращения формирования БЭН.



Поступила / Received 06.05.2019
Отрецензирована / Review 02.09.2019
Принята в печать / Accepted 15.09.2019

Список литературы

1. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Коровина Н.А., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. и др. *Целиакия у детей: современный взгляд на проблему: учебное пособие для врачей*. М.: РМАПО, 2013. 90 с.
2. Бельмер С.В., Ревнова М.О. (ред.). *Целиакия у детей*. М.: Медпрактика-М, 2015. 416 с.
3. Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э. Нарушения питания у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2011;(1):36–41. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/01/15435100/>.
4. Лифта В.М., Багненко С.Ф. (ред.). *Руководство по клиническому питанию*. СПб.: Артэкспресс, 2013. 448 с.
5. Guevara Pacheco G., Chávez Cortés E., Castillo-Durán C. Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(5):457–463. doi: 10.1590/S0325-00752014000500012.
6. Wierdsma N.J., van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Berkenpas M., Mulder C.J., van Bodegraven A.A. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5(10):3975–3992. doi: 10.3390/nu5103975.
7. Бельмер С.В. Современные принципы диетотерапии целиакии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57(6):97–100. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18271296>.
8. Penagini F., DiIullo D., Meneghin F., Mameli C., Fabiano V., Zuccotti G.V. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013;5(11):4553–4565. doi: 10.3390/nu5114553.
9. Курьянинова В.А. Клинические особенности и физическое развитие детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
10. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Кашников В.С., Атанесян Р.А., Еремеева О.И. и др. Антропометрические показатели детей в периоде клинической манифестации целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(1):55–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21161910>.
11. Shepherd S.J., Gibson P.R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(4):349–358. doi: 10.1111/jhn.12018.
12. Bascuñán K.A., Vespa M.C., Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):449–459. doi: 10.1007/s00394-016-1238-5.
13. Ohlund K., Olsson C., Hernell O., Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23(3):294–300. doi: 10.1111/j.1365-277X.2010.01060.x.
14. Бавыкина И.А., Звягин А.А. Нутритивный статус детей при длительной безглютеновой диете. *Вопросы практической педиатрии*. 2013;(1):55–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23568776>.
15. Климов Л.Я., Абрамская Л.М., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н., Атанесян Р.А., Герасименко Е.С., Ягулова А.В., Бобрышеви Д.В. Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией. *Медицинский совет*. 2017;(1):149–154. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-149-154.
16. Blazina S., Bratanic N., Campa A.S., Blagus R., Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 2010;47(3):598–603. doi: 10.1016/j.bone.2010.06.008.
17. Климов Л.Я., Стоян М.В., Абрамская Л.М., Курьянинова В.А., Кашников В.С., Кочнева Л.Д. и др. Лактазная активность – лимитирующий фактор в использовании молочных продуктов у детей с целиакией. *Практическая медицина*. 2016;(8):67–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27553896>.
18. Ахмадулина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Парфенов А.И., Хомерики С.Г. Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету. *Доктор.Ру*. 2017;(2):22–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29040487>.
19. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Кашников В.С., Еремеева О.И., Завьялова Е.В., Герасименко Е.С., Абрамская Л.М., Кочнева Л.Д., Хомякова Н.С. Динамика распространенности и клинико-антропометрическая характеристика пациентов с целиакией в Ставропольском крае: ретроспективный анализ за 20 лет. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(3):5–14. doi: 10.20953/1727-5784-2018-3-5-14.
20. Kansu A., Durmaz Ugurcan O., Arslan D., Unalp A., Celtik C., Sarioglu A.A. High-fibre enteral feeding results in improved anthropometrics

- and favourable gastrointestinal tolerance in malnourished children with growth failure. *Acta Paediatr.* 2018;107(6):1036–1042. doi: 10.1111/apa.14240.
21. Gibson P.R., Muir J.G. Not all effects of a gluten-free diet are due to removal of gluten. *Gastroenterology.* 2013;145(3):693–693. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.056.
 22. Kirby M., Danner E. Nutritional deficiencies in children on restricted diets. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(5):1085–1103. doi: 10.1016/j.pcl.2009.07.003.
 23. Theethira T.G., Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis.* 2015;33(2):175–182. doi: 10.1159/000369504.
 24. Саввина А.Д. Качество жизни и пути совершенствования медико-социальной помощи детям с целиакией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 2009. 24 с.
 25. Samasca G., Sur G., Lupan I., Deleanu D. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):139–143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129563/>.
 26. Martínez-Martínez M.I., Alegre-Martínez A., García-Ibáñez J., Cauli O. Quality of life in people with coeliac disease: psychological and socio-economic aspects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(2):116–120. doi: 10.2174/1871530318666180723100003.
 27. Никитина Т.П., Киштович А.В., Моисеенко Е.И., Сабирова А.В. Исследование качества жизни в педиатрии: разработка русской версии опросника PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales для оценки качества жизни детей 8–12 лет. *Вестник Межнaционального центра исследования качества жизни.* 2003;(1-2):35–44. Режим доступа: <http://www.quality-life.ru/gyrnstat0103.php>.
 28. Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Terletskaya R.N., Shcherbakova S.V., Fetisova A.N. Validation of the Russian Version of a Questionnaire for the Assessment of Utilitarian Indices in Pediatric Practice. Stage II. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(4):20–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21991477>.
-
- ## References
1. Zakharova I.N., Borovik T.Eh., Korovina N.A., Roslavtseva E.A., Kasatkina E.N., Dmitrieva Yu.A. *Coeliac disease in children: a modern view of the problem: a manual for doctors.* Moscow: RMACPE; 2013. 90 p. (In Russ.)
 2. Bel'mer S.V., Revnova M.O. (eds.). *Coeliac disease in children.* Moscow: Medpractice-M; 2015. 416 p. (In Russ.)
 3. Skvortsova V.A., Netebenko O.K., Borovik T.Eh. Eating disorders in young children. *Lechashchiy vrach = Attending physician.* 2011;(1):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/01/15435100/>.
 4. Lufta V.M., Bagnenko S.F. (ed.). *Clinical Nutrition Guide.* St. Petersburg: Artexpress; 2013. 448 p. (In Russ.)
 5. Guevara Pacheco G., Chávez Cortés E., Castillo-Durán C. Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(5):457–463. doi: 10.1590/S0325-00752014000500012.
 6. Wiersma N.J., van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Berkenpas M., Mulder C.J., van Bodegraven A.A. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients.* 2013;5(10):3975–3992. doi: 10.3390/nu5103975.
 7. Belmer S.V. Current principles of dietary therapy for celiac disease. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2012;57(6):97–100. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18271296>.
 8. Penagini F., Diliello D., Meneghin F., Mameli C., Fabiano V., Zuccotti G.V. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients.* 2013;5(11):4553–4565. doi: 10.3390/nu5114553.
 9. Kur'yaninova V.A. Clinical features and physical development of children with coeliac disease who are on a gluten-free diet: autoref. of Cand. of Sci. (Med) M., 2014. 24 p. (In Russ.)
 10. Klimov L.Ya., Stoyan M.V., Kuryaninova V.A., Kashnikov V.S., Atanesyan R.A., Ereemeeva O.I., et al. Anthropometric measures of children in the period of clinical manifestation of celiac disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2013;(1):55–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21161910>.
 11. Shepherd S.J., Gibson P.R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(4):349–358. doi: 10.1111/jhn.12018.
 12. Bascuñán K.A., Vespa M.C., Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr.* 2017;56(2):449–459. doi: 10.1007/s00394-016-1238-5.
 13. Ohlund K., Olsson C., Hernell O., Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23(3):294–300. doi: 10.1111/j.1365-277X.2010.01060.x.
 14. Bavykina I.A., Zvyagin A.A. Nutritional status of children on a long-term gluten-free diet. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2013;1:55–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23568776>.
 15. Klimov L.Ya., Abramskaya L.M., Stoyan M.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Kasyanova A.N., Atanesyan R.A., Gerasimenko E.S., Yagupova A.V., Bobryshev D.V. Hormonal-metabolic patterns disorders of bone tissue mineralization in children with celiac disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(1):149–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-149-154
 16. Blazina S., Bratanic N., Campa A.S., Blagus R., Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone.* 2010;47(3):598–603. doi: 10.1016/j.bone.2010.06.008.
 17. Klimov L.Ya., Stoyan M.V., Abramskaya L.M., Kuryaninova V.A., Kashnikov V.S., Kochneva L.D., Bobryshev D.V., Kasyanova A.N., Anisimov G.S. Lactase activity as a limiting factor in the use of dairy products in children with celiac disease. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2016;(8):67–71. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27535896>.
 18. Akhmadullina O.V., Sabelnikova E.A., Belostovskiy N.I., Parfenov A.I., Khomeriki S.G. Enzyme activity in the small intestine mucosa of celiac disease patients on gluten-free diet. *Doctor.Ru.* 2017;(2):22–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29040487>.
 19. Klimov L.Ya., Stoyan M.V., Kuryaninova V.A., Kashnikov V.S., Ereemeeva O.I., Zav'yalova E.V., Gerasimenko E.S., Abramskaya L.M., Kochneva L.D., Khomyakova N.S. The dynamics of the prevalence and a clinical-anthropometric characteristic of patients with coeliac disease in the Stavropol region: a retrospective analysis over a 20-year period. *Vopr. det. diatol. = Pediatric Nutrition.* 2018;16(3):5–14. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2018-3-5-14.
 20. Kansu A., Durmaz Ugurcan O., Arslan D., Unalp A., Celtik C., Sarioglu A.A. High-fibre enteral feeding results in improved anthropometrics and favourable gastrointestinal tolerance in malnourished children with growth failure. *Acta Paediatr.* 2018;107(6):1036–1042. doi: 10.1111/apa.14240.
 21. Gibson P.R., Muir J.G. Not all effects of a gluten-free diet are due to removal of gluten. *Gastroenterology.* 2013;145(3):693–693. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.056.
 22. Kirby M., Danner E. Nutritional deficiencies in children on restricted diets. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(5):1085–1103. doi: 10.1016/j.pcl.2009.07.003.
 23. Theethira T.G., Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis.* 2015;33(2):175–182. doi: 10.1159/000369504.
 24. Savvina A.D. Quality of life and ways to improve medical and social care for children with coeliac disease: autoref. of Cand. of Sci. (Med) Khabarovsk; 2009. 24 p. (In Russ.)
 25. Samasca G., Sur G., Lupan I., Deleanu D. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):139–143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129563/>.
 26. Martínez-Martínez M.I., Alegre-Martínez A., García-Ibáñez J., Cauli O. Quality of life in people with coeliac disease: psychological and socio-economic aspects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(2):116–120. doi: 10.2174/1871530318666180723100003.
 27. Nikitina T.P., Kishtovich A.V., Moiseenko E.I., Sabirova A.V. Study of the quality of life in pediatrics: development of the Russian version of the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales questionnaire to assess the quality of life of children 8–12 years old. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni = Multinational Center for Quality of Life Research.* 2003;(1-2):35–44. (In Russ.) Available at: <http://www.quality-life.ru/gyrnstat0103.php>.
 28. Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Terletskaya R.N., Shcherbakova S.V., Fetisova A.N. Validation of the Russian Version of a Questionnaire for the Assessment of Utilitarian Indices in Pediatric Practice. Stage II. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(4):20–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21991477>.

Информация об авторах:

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; заведующая гастроэнтерологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского»; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; e-mail: vichkak@mail.ru

Стоян Марина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского»; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; e-mail: marina-stoyan@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Кашников Вячеслав Станиславович, д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского»; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; e-mail: 721771@mail.ru

Атанесян Роза Артуровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Кочнева Любовь Дмитриевна, клинический ординатор кафедры клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; e-mail: kochneva.lyubov.96@mail.ru

Завьялова Екатерина Валерьевна, врач-гастроэнтеролог, автономная некоммерческая медицинская организация «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр»; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Ленина, д. 304; e-mail: katy7724@yandex.ru

Абрамская Людмила Михайловна, заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, улица Мира, д. 310; e-mail: mila-alm@mail.ru

Information about the authors:

Viktoriya A. Kur'yaninova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Gastroenterology Department, Municipal Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippitsky, 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russian Federation; e-mail: vichkak@mail.ru

Marina V. Stoyan, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; gastroenterologist, Municipal Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippitsky, 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russian Federation; e-mail: marina-stoyan@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Leonid Ya. Klimov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Vyacheslav S. Kashnikov, Dr. of Sci. (Med), assistant professor at the Department of Polyclinic Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; chief physician, Municipal Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippitsky, 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russian Federation; e-mail: 721771@mail.ru

Roza A. Atanesyan, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Endocrinology and Child Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. of Sci. (Med), assistant professor at the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Lyubov' D. Kochneva, Clinical resident of the Department of Clinical Physiology, Cardiology with Introscope Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: kochneva.lyubov.96@mail.ru

Ekaterina V. Zav'yalova, gastroenterologist, Autonomous non-profit medical organization «Centre for Family Health and Reproduction of the Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center»; 304, Lenin St, Stavropol, 355017, Russia; e-mail: katy7724@yandex.ru

Lyudmila M. Abramskaya, Correspondent postgraduate student at the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: mila-alm@mail.ru

Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии

М.М. Гурова , ORCID: 0000-0002-2666-4759, e-mail: itely@mail.ru

Лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85
Консультативно-диагностический центр для детей; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2

Резюме

В статье представлены данные по распространенности младенческой колики, этиологическим факторам, критериям диагностики, дифференциальной диагностики и терапии с обоснованием подходов к выбору смесей у детей, находящихся на искусственном вскармливании. При выборе смеси необходимо учитывать особенности состава, направленные на преодоление функциональной незрелости желудочно-кишечного тракта, энтеральной нервной системы, продолжающееся формирование микробиома кишечника – наличие частично-гидролизованного белка, сниженное содержание лактозы, наличие пребиотиков (фруктоолигосахариды) и пробиотиков. Смесь Similac Комфорт полностью соответствует предъявляемым требованиям. Смесь содержит олигосахарид грудного молока 2-фукозиллактозу (2'-FL) 0,2 г/л – полностью идентичный содержащемуся в грудном молоке, имеющий доказанные положительные эффекты в виде иммуномодулирующего действия, противоинфекционного эффекта за счет антиадгезивного действия, участвует в регуляции роста и созревании эпителиальных клеток кишечника, в развитии нервной системы.

Ключевые слова: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста, младенческая колика, Римские критерии IV, 2-фукозиллактоза, Similac Комфорт

Для цитирования: Гурова М.М. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):147-155. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-147-155.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm

Margarita M. Gurova , ORCID: 0000-0002-2666-4759, e-mail: itely@mail.ru

Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Clinical diagnostic center for children; Bldg. 2, 36, Oleko Dundicha St., Saint Petersburg, 192289, Russia

Abstract

The article presents data on the prevalence of infant colic, etiological factors, diagnostic criteria, differential diagnosis and therapy with justification of approaches to the choice of formula in children on artificial feeding. When choosing a formula, it is necessary to take into account the compositional features aimed at overcoming the functional immaturity of the gastrointestinal tract, enteric nervous system, and the ongoing formation of the intestinal microbiome – the presence of a partially hydrolyzed protein, a reduced lactose content, the presence of prebiotics (fructooligosaccharides) and probiotics. The formula Similac Comfort is fully compliant. This formula additionally contains oligosaccharide of the breast milk 2 fucosyllactose (2'-FL), 0.2 g / l – identical to that found in breast milk, which has proven positive effects in the form of an immunomodulating effect, anti-infectious effect, is involved in the regulation of growth and maturation of intestinal epithelial cells, in the development of the nervous system.

Keywords: functional disorders of the gastrointestinal tract in young children, infant colic, Roman criteria IV, 2-fucosyllactose, Similac Comfort

For citation: Gurova M.M. Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):147-155. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-147-155.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям у детей первого года жизни (выявляются не менее чем у 30% детей) и могут оказывать долгосрочное воздействие на здоровье, способствуя формированию функциональных нарушений ЖКТ у детей старшего возраста и взрослых [1].

В основе функциональных гастроинтестинальных нарушений у детей раннего возраста лежит сочетание физиологической незрелости пищеварительного тракта и дезадаптивных поведенческих реакций на внутренние или внешние раздражители [2], приводящие к общим патогенетическим изменениям – нарушению моторики, висцеральной гиперчувствительности и изменениям мукозального гомеостаза [3, 4].

В связи с отсутствием надежных объективных критериев диагностики диагноз основывается на сочетании устойчивых симптомов (определенных соглашением экспертов – Римские критерии) и отсутствии симптомов тревоги, или «красных флагов», характерных для органической патологии [2, 5].

Распространенность и исходы функциональных нарушений ЖКТ у детей от 0 до 12 мес. изучались экспертной группой Европейского общества гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN) по результатам материалов исследований, опубликованных в течение 2014 г. После оценки результатов экспертами (особенности дизайна исследуемой популяции и критериев отбора) было заключено, что частота распространения младенческой колики, регургитации и запоров составляет 20, 30 и 15% соответственно [1]. В связи с недостаточностью данных распространенность функциональной диареи и дисхезии, по мнению экспертов, составляет менее 10%. При оценке исходов функциональных состояний показано, что наиболее часто проблемы со здоровьем в старшем возрасте выявлялись у детей с младенческой коликой. В качестве отдаленных последствий показана взаимосвязь колики с функциональными нарушениями ЖКТ с болевым синдромом у детей старшего возраста, мигренью, поведенческими/когнитивными проблемами. Данные о более частом выявлении симптомов атопии у этой группы детей не были подтверждены в последующих исследованиях [6].

Суммарно патологические состояния, выявленные у детей старшего возраста с младенческой коликой в анамнезе, представлены в *таблице 1*.

В большинстве исследований обращается внимание на частые психоэмоциональные нарушения у детей с коликами в анамнезе. На основании результатов анкетирования родителей (матерей) выявлено, что в данной группе детей чаще отмечались трудности с эмоциональной регуляцией, демонстрировался более импульсивный тип поведения [15]. Эти данные дополняются сообщениями, что среди отдаленных проявлений показано преобладание негативных эмоций у детей в возрасте 4 лет ($n = 52$) по сравнению с контрольной группой ($n = 118$), у них был выше балл по шкале темперамента (средний балл

● **Таблица 1.** Патологические состояния, ассоциированные с младенческой коликой

● **Table 1.** Medical conditions associated with baby colic

Со стороны внутренних органов и систем	Психоэмоциональные нарушения
Функциональные заболевания ЖКТ, сопровождающиеся болевым синдромом: у 28% детей с коликами в анамнезе в возрасте 13 лет против 6% в группе сравнения [7] Мигрень – ОШ 6,61, 95% ДИ 4,38–10,0 [8]	Нарушения сна и склонность к истерикам в возрасте 3 лет [9] Формирование психопатологических особенностей личности [10] Снижение оценки по шкале интеллекта у детей в возрасте 5 лет [11] Большее количество поведенческих проблем по сравнению с контрольной группой (0,41, 95% ДИ 0,28–0,54) [12] Развитие синдрома гиперактивности с дефицитом внимания и трудности с академической успеваемостью в школьном возрасте (8–10 лет) [13] Гиперкинетические синдромы у детей [14]

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

3,38 против 2,88, $P = 0,001$) и чаще выявлялись боли в желудке [16]. Данные, полученные по результатам мета-анализа, включившего 22 исследования [12], позволили заключить, что существует взаимосвязь между симптомами колики в возрасте от 6 до 13 недель и возникновением поведенческих, психоэмоциональных проблем и дезадаптивным поведением в последующем.

Кроме того, именно младенческая колика является поводом частого повторного обращения к педиатру, гастроэнтерологу; причиной возникновения психологических проблем в семье в виде напряженных родительских отношений и снижения качества жизни семьи [1]; нарушения взаимопонимания родителей со своим ребенком [17]; избыточного приема лекарственных препаратов (анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов) [18]; значительных затрат на обследование ребенка для выяснения причин чрезмерного плача [19].

Таким образом, можно заключить, что среди всех функциональных нарушений ЖКТ младенческие колики наиболее часто оказывают долговременное воздействие на организм ребенка, характеризующееся возникновением дисрегуляторных, дезадаптивных реакций.

С проблемой колики неизменно ассоциируется ряд вопросов, на которые до сих пор не получено убедительных ответов: действительно ли в происхождении симптомов виноват ЖКТ, или он является органом-мишенью; существует ли эффективная терапия, помимо общих рекомендаций, направленных на убеждение родителей, что это временное страдание; и наконец, можем ли мы говорить о данной проблеме с позиций доказательной медицины? Последний вопрос актуален в связи с большим количеством информации в интернете, когда при использовании поискового термина «детская колика» Google выдает более 1,5 млн результатов, многие из которых противоречивы и приводят к путанице среди родителей [2].

Полученные данные, а также нерешенные вопросы объясняют сохраняющийся интерес к проблеме младенческой колики. Термин «детская колика» описывает совокупность симптомов, в основе которых лежит продолжительный плач, беспокойство ребенка и безуспешность усилий родителей его успокоить. Римские III и IV Критерии функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей раннего возраста определили в качестве основных опорных критериев данного состояния плач и повышенное беспокойство ребенка, выявляющиеся в течение > 3 часов в день, в течение > 3 дней в неделю, в течение не менее 1 недели, возникающие у детей до 4 месяцев жизни, не сопровождающиеся нарушениями в развитии и при отсутствии признаков органической патологии [5, 19, 20].

На основании проведенных ранее исследований были определены основные характеристики данной патологии [7, 19]:

- Колики встречаются у всех детей, независимо от вида вскармливания (естественное или искусственное), от пола ребенка, расовой принадлежности и места проживания.

- У всех детей раннего возраста отмечаются периоды беспокойства и эпизоды сильного плача, наиболее выраженные в первые 3 месяца жизни.

- Выявлены общие закономерности во времени появления первых эпизодов беспокойства (примерно через 2 недели после рождения), максимальной выраженности (2–3 мес.) и стихания жалоб к 4–5 месяцам.

- У большинства детей с коликами отсутствуют серьезные медицинские проблемы и не удается выявить каких-либо патологических отклонений в состоянии здоровья.

Если симптомы младенческой колики возникают после 4 месяцев жизни, то, согласно заключению консенсуса экспертов [2], это с большей долей вероятности указывает на наличие какой-либо патологии, сопровождающейся дисрегуляторными нарушениями.

Несмотря на более чем 50-летний опыт исследований, этиология и патогенез младенческих колик остаются до конца не изученными. Признано, что младенческая колика является мультифакторной проблемой с различным вкладом родительских, младенческих и средовых факторов. К факторам окружающей среды относятся в первую очередь неблагоприятный семейный микроклимат и воздействие табачного дыма [21]. Материнские факторы включают психоэмоциональное состояние матери в послеродовом периоде – стресс и послеродовую депрессию, приводящие к нарушению формирования взаимосвязи *мать – ребенок* [22]. Наиболее многочисленная группа этиологических факторов относится к младенческим факторам, вызванным незрелостью и продолжающимся формированием органов и систем, прежде всего нервной системы (центральной и энтеральной нервной системы), желудочно-кишечного тракта и микробиома кишечника [23].

В связи с тем, что энтеральная нервная система (ЭНС) формируется в течение постнатального периода, любые негативные события в это время (перенесенная гипоксия, стрессорные события, инфекции и изменения в характере питания) могут оказывать влияние на этот процесс [2]. James-Roberts и соавт. считают, что у детей с коликами

характерный циркадный ритм вызван особенностями функционирования центральной нервной системы (ЦНС) с нарушениями созревания циркадных ритмов и измененной реакцией на нормальные стимулы, а не связан с дисфункцией ЖКТ [2].

Состояние кишечной микробиоты у детей с коликами является предметом пристального изучения. Было показано, что у данной группы пациентов колонизация кишечника происходит медленнее и характеризуется меньшим разнообразием и стабильностью по сравнению со здоровыми детьми [24, 25]. Особенности видового состава микробиома у детей с коликами включают: снижение численности бифидобактерий и лактобацилл; увеличение числа *Escherichia coli*, протеобактерий и клебсиелл [26]. В экспериментальных исследованиях на животных (мыши) было показано, что введение образцов фекалий, взятых у детей с младенческой коликой, у мышей-реципиентов приводило к появлению висцеральной гипералгезии [27]. Indrio и соавт., исследуя роль пробиотиков в уменьшении симптомов колики, высказали гипотезу о том, что существует период времени в онтогенезе, когда микробиота кишечника влияет на структуру и функцию мозга. В связи с выявленными изменениями со стороны кишечной микробиоты активно исследуется эффективность отдельных штаммов в лечении младенческой колики [28–30].

Клинические проявления

Клиническая характеристика колик включает комплекс поведенческих изменений, сопровождающихся плачем и беспокойством. Характерны следующие особенности:

- 1) Возрастзависимое появление и динамика плача – появляется со 2-й нед., достигает пика в 2–3 мес. с постепенным уменьшением интенсивности и исчезновением к 4–5 мес.
- 2) Характерный циркадный ритм плача (или «кривая плача») – с максимальной интенсивностью плача и беспокойства во второй половине дня.
- 3) Пароксизмальный характер эпизодов плача – спонтанно появляются и исчезают.
- 4) Плач продолжительный, в это время ребенка очень трудно успокоить.

Несмотря на то что для колик характерным симптомом является беспокойство и интенсивный плач, возможно появление других симптомов. Наиболее часто отмечается сочетание симптомов колики со вздутием живота (36,2%), с регургитацией (22,4%) и сочетанием вздутия живота с регургитацией (9,7%) [1]. Согласно оценке французской шкалы качества жизни (QUALIN), качество жизни у младенцев ухудшалось при появлении других симптомов: при наличии только одного симптома – 6,5 балла, при сочетании как минимум 2 симптомов – 5,9 балла ($p < 0,001$) [1].

ДИАГНОСТИКА

Трудности в диагностике колики обусловлены тем, что плач является симптомом многих состояний, которые встречаются относительно часто у детей первого года жизни: гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергия к белкам

коровьего молока, лактазная недостаточность и т. д. В связи с этим, прежде чем приступить к расширенному диагностическому поиску, исключают наличие симптомов тревоги [31].

Симптомы тревоги включают лихорадку, упорные срыгивания, в том числе с приступами кашля, плоскую весовую кривую, появление крови в стуле, пассивное напряжение брюшной стенки, отказ от еды, вздутие живота, наличие симптомов атопического дерматита и других признаков атопии [31].

Дифференциальная диагностика младенческой колики и других патологических состояний представлена в таблице 2.

ЛЕЧЕНИЕ

Проблемы, связанные с подходами к терапии колики, вызваны как чрезмерным медикаментозным вмешательством, так и необоснованно выжидательной тактикой. Последняя обусловлена отношением к данной патологии как неопасной, не имеющей долгосрочных влияний на

● **Таблица 2.** Дифференциальная диагностика младенческой колики с другими патологическими состояниями, сопровождающимися плачем

● **Table 2.** Differential diagnosis between baby colic and other medical conditions accompanied by crying

Заболевания	Характерные симптомы
Аллергия к белку коровьего молока	Более позднее начало по сравнению с младенческой коликой (3–4 мес.) Связь с переходом на молочную смесь Кожные симптомы Срыгивание, диарея Снижение массы тела
Лактазная недостаточность	Связь появления симптомов с приемом пищи (грудное молоко или молочная смесь) – беспокойство появляется в процессе или в конце кормления Вздутие живота, усиливающееся во время кормления Разжиженный водянистый стул с кислым запахом, сопровождающийся отхождением газов, появляется во время или в конце кормления Повышенное газообразование Положительный семейный анамнез
Нарушение толерантности к фруктозе	Связь с введением фруктов, сока – беспокойство в процессе или в конце кормления Вздутие живота Повышенное газообразование
Перинатальное поражение ЦНС	Крик постоянный в течение дня (отсутствует циркадный ритм) Крик монотонный, на одной ноте Сопровождается запрокидыванием головы Отягощенный анамнез беременности, родов
ГЭРБ	Упорные срыгивания (выходят на первое место по сравнению с младенческой коликой) Связь с приемом пищи – беспокойство появляется в процессе или в конце кормления Плоская весовая кривая или снижение веса

Примечание. ЦНС – центральная нервная система, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

здоровье ребенка. Лечение должно быть направлено на то, чтобы уменьшить продолжительность плача, помочь родителям справиться с ситуацией, улучшить взаимопонимание между ребенком и семьей, предотвратить неблагоприятные долгосрочные последствия в отношениях между родителями и ребенком.

Принципы терапии детей с коликами:

1. Тесная кооперация с родителями пациента. Этот принцип является краеугольным камнем лечения детской колики. Беседа с родителями направлена на то, чтобы объяснить причины функциональной природы развития колики [31] и убедить, что чрезмерный плач в раннем возрасте встречается часто и не является проявлением заболевания. Показано, что заверения врача, что ребенок не болен, имеют большое значение для родителей. Однако могут потребоваться повторные консультации, прежде чем родители уверятся в убеждении специалиста [32].
2. Безопасность назначаемой терапии. Поскольку проявления детской колики уменьшаются с трехмесячного возраста и исчезают к четырем-шести месяцам, очевидно, что любое предлагаемое терапевтическое вмешательство должно быть лишено риска побочных эффектов [33].
3. Наличие доказательной базы для рекомендуемых терапевтических и нетерапевтических подходов. Это связано с высоким показателем эффекта плацебо в лечение колик, который может достигать до 50% [19].

Рекомендации по диетотерапии

Рекомендации по коррекции питания в первую очередь зависят от вида вскармливания ребенка.

Если ребенок находится на грудном вскармливании:

- 1) Младенческая колика не является причиной прекращения грудного вскармливания.
- 2) Назначается коррекция диеты для матери ребенка – исключаются продукты с повышенным содержанием фруктанов (углеводы с короткой цепью, относятся к продуктам FODMAP), усиливающих газообразование; продукты, содержащие облигатные аллергены.
- 3) Исключается употребление коровьего молока и молочных продуктов (исключение белка коровьего молока) на 2 недели. Если улучшения в самочувствии ребенка не происходит, то диета прекращается.

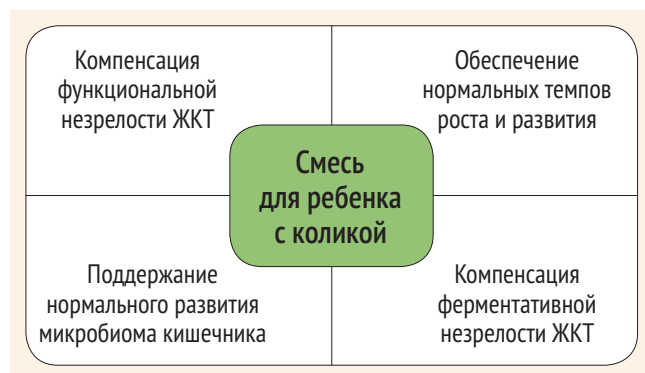
Несмотря на действующие рекомендации (приведены выше), в настоящее время нет доказательств, подтверждающих эффективность диетических манипуляций с питанием матери [33, 34].

В случае искусственного вскармливания при выборе смеси необходимо учитывать функциональную незрелость ЖКТ, ЭНС, продолжающееся формирование микробиома кишечника (рис. 1).

С учетом приведенных требований к составу формулы Similac Комфорт полностью им соответствует и содержит: 1) частично гидролизированный белок, 2) сниженное содержание лактозы, 3) пребиотик – фруктоолигосахариды (ФОС), 1,8 г/л, 4) олигосахарид 2-фукозиллактозу (2'-FL),

● **Рисунок 1.** Требование к смеси для детей с младенческой коликой

● **Figure 1.** Requirement to the formula for colicky babies



0,2 г/л – полностью идентичный содержащемуся в грудном молоке, 4) пробиотик *B. lactis* (BB12), 5) отсутствует пальмовое масло.

Значение олигосахаридов грудного молока (ОГМ)

Содержащийся в смеси олигосахаридов грудного молока 2'-FL состоит из глюкозы, галактозы и фукозы и идентичен по структуре аналогичному олигосахариду грудного молока. Биологическое значение ОГМ заключается, помимо хорошо известного пребиотического эффекта, в положительном воздействии на иммунную систему с повышением продукции IgA (иммуномодулирующее действие), противомикробном эффекте (за счет антиадгезивного действия), в регуляции роста и созревании эпи-

телиальных клеток кишечника, в развитии нервной системы [35]. Кроме того, положительные эффекты ОГМ опосредуются благодаря формированию нормального микробиома кишечника [36]. Результаты наиболее значимых исследований представлены в *таблице 3*.

По результатам проведенных исследований было сделано заключение об имеющихся различиях синтезированных ОГМ, идентичных олигосахаридов грудного молока и фрукто- и фруктоолигосахаридов (*табл. 4*).

● **Таблица 4.** Сравнительные эффекты 2'-FL и фрукто- и галактоолигосахаридов

● **Table 4.** Comparative effects of 2'-FL and fructo- and galactooligosaccharides

Эффект	ОГМ, идентичные ОГС грудного молока (2'-FL)	Фрукто- и галактоолигосахариды
Избирательная стимуляция роста полезной микрофлоры	+	+
Антиадгезивный эффект	+ (выступают в качестве растворимых рецепторов-ловушек для патогенных микроорганизмов)	-
Способствуют становлению иммунной системы	+	-
Нормализация моторики толстой кишки	+	-

● **Таблица 3.** Результаты исследований, посвященных эффектам олигосахаридов, в том числе 2-фукозиллактозы

● **Table 3.** Results of studies investigating the effects of oligosaccharides, including 2-fucosyllactose

Исследование	Исследуемые эффекты, особенности дизайна	Полученные результаты
Vázquez E. et al., 2018 [37]	Влияние ФОС и 2'-FL на микробиоту кишечника при in-vitro моделировании (профиль микробиоты оценивался с помощью s16 секвенирования)	Через 3 нед. после добавления ОГС и 2'-FL отмечалось: ↑ числа бифидо- и лактобактерий ↓ числа энтеробактерий, руминококков
Weichert S., Jennewein S., Hüfner E. et al., 2013 [38]	Антимикробный эффект 2'-FL	Синтезированные 2'-FL и 3'-FL ингибируют адгезию <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и кишечного патогена (<i>Campylobacter jejuni</i>) к клеткам кишечного и респираторного эпителия
Duska-McEwen G. и соавт., 2014 [39] Noll A.J., Yu Y., Lasanajak Y. et al., 2016 [40]	Влияние 2'-FL на иммунную систему	В концентрациях, характерных для грудного молока, 2'-FL снижает воспаление: • снижает секрецию ИЛ-8 • подавляет экспрессию CD14 • активирует сигнальные пути ингибиторного фактора миграции макрофагов • усиливает врожденный иммунитет к РСВ и вирусу гриппа в клетках эпителия дыхательных путей in vitro за счет снижения уровня воспалительных цитокинов ИЛ-10 и ФНОα в зараженных РСВ мононуклеарах
Paul Forsythe et al. Nutrition & Growth, 2019	Возможность профилактики пищевой аллергии (модель – животные, мыши). Проводилась сенсibilизация мышей овальбумином, оценивалась выраженность аллергических проявлений у животных, получавших 2'-FL, 6-SL, лактозу и плацебо	Отмечалось снижение дегрануляции тучных клеток в группе 2'-FL за счет наличия циркулирующих регулирующих факторов, отвечающих за стабилизацию тучных клеток (галектин 1 или 9), уменьшалась выраженность диареи
Bienstock et al. Nutrition & Growth, 2019	Влияние на моторику толстой кишки. Исследуемая ex vivo экспериментальная модель сократимости толстой кишки (животные – мыши). Исследуемые молекулы – 2'-FL, 3'-FL, 3-SL, 6-SL, лактоза и плацебо	Фукозилированные ОГМ уменьшали стимулированную моторику толстой кишки

Примечание. ИЛ – интерлейкин, ОГМ – олигосахариды грудного молока, РСВ – риносинцитиальный вирус, ФНО – фактор некроза опухоли, SL – салиллактоза, FL – фукозиллактоза.

Проведенное проспективное многоцентровое (11 центров) исследование показало эффективность применения смеси Similac Комфорт у доношенных детей в возрасте от 7 до 40 дней с выраженными эпизодами беспокойства и плача, находившихся на искусственном вскармливании. После включения в исследование родители ежедневно оценивали состояние ребенка по следующим критериям: выраженность беспокойства, газообразования, срыгиваний, продолжительность плача. Визиты к врачу на 1, 7 и 28-й день [41]. По результатам исследования было показано, что уменьшение выраженности беспокойства в первый день применения смеси отмечалось у 64% детей, симптомы колики исчезли к 7-му дню у 33% детей ($P<0,001$), к 28-му дню – у 40% детей ($P<0,001$).

Возможности реализации заданных качеств смеси представлены в *таблице 5*.

● **Таблица 5.** Обоснование эффективности смеси Similac Комфорт у детей с младенческой коликой

● **Table 5.** Substantiation of the efficacy of Similac Comfort formula in colicky babies

Требование к смеси у детей с младенческой коликой	Компоненты смеси
Обеспечение нормальных темпов роста и развития	Сбалансированный состав смеси по макро- и микронутриентам
Компенсация функциональной незрелости ЖКТ	Частично гидролизированный молочный белок, 2'-FL
Компенсация ферментативной незрелости ЖКТ	Снижение содержания лактозы
Поддержание нормального развития микробиома кишечника	Пребиотики/пробиотики
Нормализация моторики кишечника	2'-FL, отсутствие пальмового масла

Таким образом, благодаря своему составу смесь Similac Комфорт направлена на преодоление морфофункциональной незрелости и регуляторных проблем детей с младенческой коликой.

На *рисунке 2* представлен алгоритм выбора смеси у детей с подозрением на младенческую колику.

Применение лекарственной терапии

По данным метаанализа Sung и соавт. (2013), применяющиеся в настоящее время лекарственные методы терапии имеют ограниченный эффект или не имеют доказанного эффекта (*табл. 6*) [42].

● **Таблица 6.** Препараты, применяющиеся в лечении младенческой колики, доказанная эффективность

● **Table 6.** Drugs used to treat baby colic, proven efficacy.

Препараты, показавшие эффективность в отдельных исследованиях, нуждающиеся в дальнейших доказательствах	Препараты, не имеющие в настоящее время доказательной базы по эффективности при младенческой колике
Препараты на травах (фенхель, ромашка, мята) [34] Антихолинергические препараты* [18] Пробиотики**	Препараты симетикона [43] Прокинетики Антацидные и антисекреторные препараты [44]

*В настоящее время не рекомендуются для лечения детей с коликой.

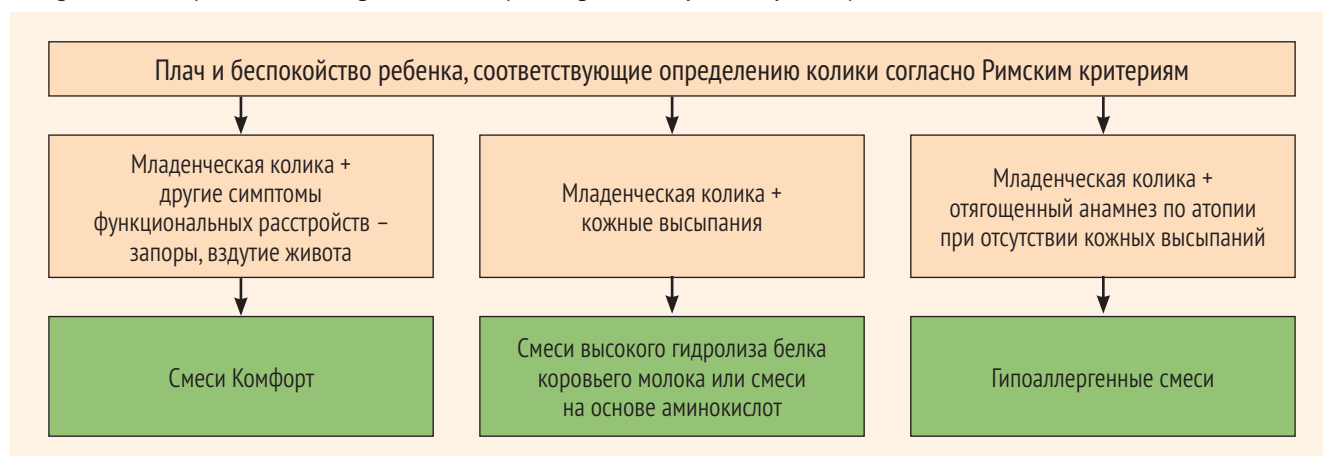
**Пробиотики имеют доказанную эффективность у детей, находящихся на грудном вскармливании (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938).

К другим препаратам, рекомендуемым локальными экспертными сообществами, с показанной эффективностью в отдельных исследованиях, относятся препараты лактазы. Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и оказания медицинской помощи Великобритании (United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence – NICE), детям с подозрением на младенческую колику рекомендуется вводить препараты лактазы в течение 2 недель [45], при отсутствии эффекта через 2 недели применение препарата прекращают.

Несмотря на то что поведение детей с коликой свидетельствует о том, что ребенок испытывает боль, доказательств эффективности обезболивающих препаратов для лечения детской колики мало, и они носят противоречи-

● **Рисунок 2.** Принципы выбора смеси в зависимости от жалоб, имеющих у ребенка

● **Figure 2.** Principles for choosing a formula depending on what your baby's complaint is about



вый характер [18]. Более того, по аналогии с синдромом раздраженного кишечника у взрослых младенческая колика является скорее следствием уменьшения болевого порога, чем увеличения интенсивности боли [18]. Несмотря на имеющиеся положительные результаты, в связи с побочными эффектами холинолитик циметропия бромид не рекомендован для детей с коликой [18]. Показано, что препараты, содержащие фенхель (3 исследования), эффективны у детей, находящихся на грудном вскармливании, с уменьшением времени плача к 7-му дню в среднем на 72,1 мин/день (95% ДИ от -126,4 до -17,7, $p < 0,001$) [34]. В одном из исследований сообщалось об эффективности использования препаратов, содержащих мяту [42].

Применение пробиотиков

Эффективность применения препаратов, содержащих *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, в настоящее время хорошо задокументирована, относится к безопасным и эффективным методам лечения младенческой колики, главным образом у детей, находящихся на грудном вскармливании [30]. Результаты исследования показали, что у детей, получавших *L. reuteri* DSM 17938, к 21-му дню лечения отмечалось уменьшение времени плача на 55,9 мин/день, 95% ДИ от 64,4 до 47,3, $p < 0,001$ [30]. Тем не менее в двух исследованиях, изучавших эффективность пробиотиков у детей на искусственном вскармливании, не показано существенного преимущества [31].

Антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы), рекомендуемые для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), не уменьшают продолжительность плача и беспокойства у детей с коликой [44]. Кроме того, антисекреторные препараты нарушают формиро-

вание микробиома ЖКТ, что может в последующем послужить фактором риска развития атопии, желудочно-кишечных инфекций и инфекций дыхательных путей [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни младенческая колика занимает второе место по распространенности, выявляясь у 20% детей, и может приводить к отдаленным последствиям в виде функциональных гастроинтестинальных нарушений с болевым синдромом у детей старшего возраста, дисрегуляторных и дезадаптивных состояний.

Принимая во внимание, что колики являются состоянием, свидетельствующим о нарушении взаимодействия *мозг – кишечник – микробиота* на ранних этапах онтогенеза с формированием уязвимого по развитию функциональных заболеваний фенотипа с признаками развития висцеральной гиперчувствительности, необходим комплексный подход к диагностике и поиск эффективных мер лечения.

Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, у которых нет подозрений на аллергию к белкам коровьего молока, смесями первой линии являются смеси с частично гидролизованными белками сыворотки, с пониженным содержанием лактозы, с пребиотическими олигосахаридами, идентичными олигосахаридам грудного молока (2-фукозиллактоза), пробиотиками с доказанной эффективностью.



Поступила / Received 14.10.2019
Отрецензирована / Review 29.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M., Chouraqui J.P., Cokura F., Harb T., Hegar B., Lifschitz C., Ludwig T., Miqdady M., de Moraes M.B., Osatakul S., Salvatore S., Shamir R., Staiano A., Szajewska H., Thapar N. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *JPGN*. 2015;61(5):531-537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
- Shamir R. Infant colic and functional gastrointestinal disorders: is there more than a «gut feeling». *JPGN*. 2013;57(1):S1-2. doi: 10.1097/01.mpg.0000441923.90436.c7.
- Казюкова Т.Б., Котлуков В.К. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии. *РМЖ*. 2018;(9):33-38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Funkcionalnyye_gastrointestinalnyye_rastroystva_u_detey_rannego_vozrasta_sovremennyy_vzglyad_na_mehanizmy_razvitiya_i_vozmoghnosti_terapii/ixzz62GgHJ5WN.
- Беляева И.А., Макарова С.Г. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей: новые аспекты диагностики и лечения. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(2):212-214. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1619/603>.
- Benninga M.A., Nurko S., et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;(150):1443-1455. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- Castro-Rodriguez J.A., Stern D.A., Halonen M., et al. Relation between infantile colic and asthma/asthma: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics*. 2001;(108):878-882. Available at: <https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/sites/pedclerk.uchicago.edu/files/uploads/Pediatrics-2001-Castro-Rodr%3F%3Fguez-878-82.pdf>.
- Partty A., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr*. 2013;(167):977-978. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.99.
- Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E., Zanin A., Boizeau P., Riviere S., Vizenue A., Moretti R., Carbajal R., Mercier J.-Ch., Wood Ch., Zuccotti G. V., Cricchiuti G., Alberti C., Titomanlio L. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA*. 2013;(309):1607-1612. doi:10.1001/jama.2013.747.
- Rautava P., Lehtonen L., Helenius H., Sillanpää M. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics*. 1995;(96):43-47. Available at: https://www.researchgate.net/publication/15601861-Infantile_colic_Child_and_family_three_years_later.
- Korja R., Huhtala M., Maunu J., Rautava P., Haataja L., Lapinleimu H., Lehtonen L. Preterm infant's early crying associated with child's behavioral problems and parents' stress. *Pediatrics*. 2014;(133):e339-45. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/2/e339?download=true>.
- Rao M.R., Brenner R.A., Schisterman E.F., Vik T., Mills J.L. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child*. 2004;(89):989-92. doi: 10.1136/adc.2003.039198.
- Hemmi M.H., Wolke D., Schneider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioral outcomes in childhood: a meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2011;(96):622-9. doi: 10.1136/adc.2010.191312.
- Wolke D., Rizzo P., Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics*. 2002;(109):1054-1060. doi: 10.1542/peds.109.6.1054.
- Becker K., Holtmann M., Laucht M., Schmidt M.H. Are regulatory problems in infancy precursors of later hyperkinetic symptoms? *Acta Paediatr*. 2004;(93):1463-1469. doi: 10.1080/08035250410015259.
- Neu M., Robinson J. Infants with colic: their childhood characteristics. *J Pediatr Nurs*. 2003;(18):12-20. doi: 10.1053/jpdn.2003.3.
- Canivet C., Jakobsson I., Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more «emotional». *Acta Paediatr*. 2000;(89):13-17. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb01179.x.
- Reijneveld S.A., van der Wal M.F., Brugman E., Sing R. AH., Verloove-Vanhorick S.P. Infant crying and abuse. *Lancet*. 2004;(364):1340-1342. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17191-2.
- Biagioli E., Tarasco V., Lingua C., Moja L., Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic.

- Cochrane Database. Syst Rev. 2016;(9):CD009999. doi: 10.1002/14651858.CD009999.pub2.
19. Vandenplas Y, Benninga M., Broekaert I., Falconer J., Gottrand F., Guarino A., Lifschitz C., Lionetti P., Orel R., Papadopoulos A., Ribes-Koninckx C., Ruemmele F.M., Salvatore S., Shamir R., Schäppi M., Staiano A., Szajewska H., Thapar N., Wilschanski M. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):244–52. doi: 10.1111/apa.13270.
 20. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 18 с.
 21. Shenassa E.D., Brown M.J. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics.* 2004;(114):e497–505. doi: 10.1542/peds.2004-1036.
 22. Vik T., Grote V., Escribano J., Socha J., Verduci E., Fritsch M., Carlier C., von Kries R., Koletzko B. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr.* 2009;(98):1344–8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x.
 23. Savino F., Castagno E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E., Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatrica.* 2005;(94):129–132. doi: 10.1080/08035320510043691.
 24. de Weerth C., Fuentes S., de Vos W.M. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes.* 2013;4(5):416–421. doi: 10.4161/gmic.26041.
 25. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res.* 2018;7. pii: F1000 Faculty Rev-1426. doi: 10.12688/f1000research.14940.1.
 26. Pärtty A., Kalliomäki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One.* 2012;7(3):e32495. doi: 10.1371/journal.pone.0032495.
 27. Eutamène H., Garcia-Rodenas C.L., Yvon S., d'Aldebert E., Foata F., Berger B., Sausser J., Theodorou V., Bergonzelli G., Mas E. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):e12994. doi: 10.1111/nmo.12994.
 28. Chau K., Lau E., Greenberg S., Jacobson S., Yazdani-Brojeni P., Verma N., Koren G. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Pediatr.* 2015;(166):74–78. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020.
 29. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D., Kang W.Q., Tang M.Q., Xu J.K. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015;(107):1547–1553. doi: 10.1007/s10482-015-0448-9.
 30. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010;(126):e526–33. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
 31. Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician.* 2015;92(7):577–82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447441>.
 32. Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 1988;81(6):756–61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3285312>.
 33. Lucassen P. Colic in infants. *BMJ Clin Evid.* 2010;0309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907620/>.
 34. Harb T., Matsuyama M., David M., Hill R.J. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):668–86. doi: 10.1097/MPG.00000000000001075.
 35. Medina D.A., Pinto F., Ovalle A., Thomson P., Garrido D. Prebiotics Mediate Microbial Interactions in a Consortium of the Infant Gut Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;(18):2095. doi: 10.3390/ijms18102095.
 36. Bode L., Rudloff S., Kunz C., Strobel S., Klein N. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil β 2 integrin expression. *J Leukoc Biol.* 2012;92(9):1147–1162. doi: 10.1189/jlb.0304198.
 37. Vázquez E. et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose and the prebiotic scFOS have synergistic effects modulating the infant gut microbiota. 5th International Conference On Nutrition & Growth 1–3 March 2018, Paris, France.
 38. Weichert S., Jennewein S., Hüfner E., Weiss C., Borkowski J., Putze J., Schrotten H. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of Pseudomonas aeruginosa and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res.* 2013;(33):831–838. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.009.
 39. Duska-McEwen G., Albert P. Senft, Teah L. Ruetschilling, Edward G. Barrett, Rachael H. Buck. Human milk oligosaccharides enhance innate immunity to respiratory syncytial virus and influenza in vitro. *Food Nutr Sci.* 2014;(5):1387-1398. doi: 10.4236/fns.2014.514151.
 40. Noll A.J., Yu Y., Lasanajak Y., Duska-McEwen G., Buck R.H., Smith D.F., Cummings R.D. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochemical Journal.* 2016;473(10):1343-1353. doi: 10.1042/BCJ20160046.
 41. Reverri E.J., Devitt A.A., Kajzer J.A., Baggs G.E., Borschel M.W. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients.* 2018;10(10):1346. doi: 10.3390/nu10101346.
 42. Sung V., Collett S., de Gooyer T., Hiscock H., Tang M., Wake M. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying. *JAMA Pediatr.* 2013;167(12):1150–1157. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2572.
 43. Goldman M., Beaumont T. A real world evaluation of a treatment for infant colic based on the experience and perceptions of 4004 parents. *Br J Nurs.* 2017;26(5 Suppl 1):S3–S10. Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-28350192>.
 44. Gieruszcak-Białek D., Konarska Z., Skórka A., Vandenplas Y., Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2015;166(3):767–770. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.030.
 45. Kanabar D., Randhawa M., Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet.* 2001;14(5):359–63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11906576>.

References

1. Vandenplas Y., Abkari A., Bellaiche M., Benninga M., Chouraqui J.P., Çokura F., Harb T., Hegar B., Lifschitz C., Ludwig T., Miqdady M., de Moraes M.B., Osatakul S., Salvatore S., Shamir R., Staiano A., Szajewska H., Thapar N. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *JPGN.* 2015;61(5):531-537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
2. Shamir R. Infant colic and functional gastrointestinal disorders: is there more than a «gut feeling». *JPGN.* 2013;57(1):S1-2. doi: 10.1097/01.mpg.0000441923.90436.c7.
3. Kazyukova T., Kotlukov V. Functional gastrointestinal disorders in young children: a modern view of the mechanisms of development and the possibility of therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal (RMJ).* (In Russ.) 2018;(9):33-38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrici/Funkcionalnyye_gastrointestinalnyye_rastroystva_u_detey_rannego_vozrasta_sovremennyy_vzglyad_na_mehaniizmy_razvitiya_i_vozmoghnosti_terapii/#ixzz62GgHJ5WN.
4. Belyayeva I., Makarova S. Functional disorders of the gastrointestinal tract in children: new aspects of diagnostics and treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* (In Russ.) 2016;15(2):212–214. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1619/603>.
5. Benninga M.A., Nurko S., et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016;(150):1443–1455. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
6. Castro-Rodriguez J.A., Stern D.A., Halonen M., et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics.* 2001;(108):878–882. Available at: <https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/sites/pedclerk.uchicago.edu/files/uploads/Pediatrics-2001-Castro-Rodr%3F%3Fguez-878-82.pdf>.
7. Pärtty A., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr.* 2013;(167):977–978. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.99.
8. Romanello S., Spiri D., Maruzzi E., Zanin A., Boizeau P., Riviere S., Vizeux A., Moretti R., Carbajal R., Mercier J.-Ch., Wood Ch., Zuccotti G. V., Cricchiutti G., Alberti C., Titomanlio L. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013;(309):1607–1612. doi:10.1001/jama.2013.747.
9. Rautava P., Lehtonen L., Helenius H., Sillanpää M. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics.* 1995;(96):43–47. Available at: https://www.researchgate.net/publication/15601861_Infantile_colic_Child_and_family_three_years_later.
10. Korja R., Huhtala M., Maunu J., Rautava P., Haataja L., Lapinteimu H., Lehtonen L. Preterm infant's early crying associated with child's behavioral problems and parents' stress. *Pediatrics.* 2014;(133):e339–45. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/2/e339?download=true>.
11. Rao M.R., Brenner R.A., Schisterman E.F., Vik T., Mills J.L. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child.* 2004;(89):989–92. doi: 10.1136/adc.2003.039198.
12. Hemmi M.H., Wolke D., Schneider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioral outcomes in childhood: a meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2011;(96):622–9. doi: 10.1136/adc.2010.191312.
13. Wolke D., Rizzo P., Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics.* 2002;(109):1054–1060. doi: 10.1542/peds.109.6.1054.

14. Becker K., Holtmann M., Laucht M., Schmidt M.H. Are regulatory problems in infancy precursors of later hyperkinetic symptoms? *Acta Paediatr.* 2004;(93):1463–1469. doi: 10.1080/08035250410015259.
15. Neu M., Robinson J. Infants with colic: their childhood characteristics. *J Pediatr Nurs.* 2003;(18):12–20. doi: 10.1053/jpdn.2003.3.
16. Canivet C., Jakobsson I., Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more «emotional». *Acta Paediatr.* 2000;(89):13–17. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb01179.x.
17. Reijneveld S.A., van der Wal M.F., Brugman E., Sing R.A.H., Verloove-Vanhorick S.P. Infant crying and abuse. *Lancet.* 2004;(364):1340–1342. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17191-2.
18. Biagioli E., Tarasco V., Lingua C., Moja L., Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database, Syst Rev.* 2016;(9):CD009999. doi: 10.1002/14651858.CD009999.pub2.
19. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I., Falconer J., Gottrand F., Guarino A., Lifschitz C., Lionetti P., Orel R., Papadopolou A., Ribes-Koninckx C., Ruemmele F.M., Salvatore S., Shamir R., Schäppi M., Staiano A., Szajewska H., Thapar N., Wilschanski M. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):244–52. doi: 10.1111/apa.13270.
20. Bel'mer S., Khavkin A., Pechukurov D. *Functional disorders of the digestive system in children. principles of diagnosis and treatment (in the light of the roman criteria iv)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 18 p. (In Russ.)
21. Shenassa E.D., Brown M.J. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics.* 2004;(114):e497–505. doi: 10.1542/peds.2004.1036.
22. Vik T., Grote V., Escribano J., Socha J., Verduci E., Fritsch M., Carlier C., von Kries R., Koletzko B. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr.* 2009;(98):1344–8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x.
23. Savino F., Castagno E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E., Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr.* 2005;(94):129–132. doi: 10.1080/08035250510043691.
24. de Weerth C., Fuentes S., de Vos W.M. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes.* 2013;4(5):416–421. doi: 10.4161/gmic.26041.
25. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res.* 2018;7. pii: F1000 Faculty Rev-1426. doi: 10.12688/f1000research.14940.1.
26. Pärtty A., Kalliomäki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One.* 2012;7(3):e32495. doi: 10.1371/journal.pone.0032495.
27. Eutamène H., Garcia-Rodenas C.L., Yvon S., d'Aldebert E., Foata F., Berger B., Sausser J., Theodorou V., Bergonzelli G., Mas E. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):e12994. doi: 10.1111/nmo.12994.
28. Chau K., Lau E., Greenberg S., Jacobson S., Yazdani-Brojeni P., Verma N., Koren G. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Pediatr.* 2015;(166):74–78. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020.
29. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D., Kang W.Q., Tang M.Q., Xu J.K. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015;(107):1547–1553. doi: 10.1007/s10482-015-0048-9.
30. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010;(126):e526–33. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
31. Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician.* 2015;92(7):577–82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447441>.
32. Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 1988;81(6):756–61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3285312>.
33. Lucassen P. Colic in infants. *BMJ Clin Evid.* 2010;0309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907620/>
34. Harb T., Matsuyama M., David M., Hill R.J. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):668–86. doi: 10.1097/MPG.0000000000001075.
35. Medina D.A., Pinto F., Ovalle A., Thomson P., Garrido D. Prebiotics Mediate Microbial Interactions in a Consortium of the Infant Gut Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;(18):2095. doi: 10.3390/ijms18102095.
36. Bode L., Rudloff S., Kunz C., Strobel S., Klein N. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil β 2 integrin expression. *J Leukoc Biol.* 2012;22(9):1147–1162. doi: 10.1189/jlb.0304198.
37. Vázquez E. et al. *The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose and the prebiotic scFOS have synergistic effects modulating the infant gut microbiota*. 5th International Conference On Nutrition & Growth 1–3 March 2018, Paris, France.
38. Weichert S., Jennewein S., Hüfner E., Weiss C., Borkowski J., Putze J., Schroten H. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of Pseudomonas aeruginosa and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res.* 2013;(33):831–838. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.009.
39. Duska-McEwen G., Albert P. Senft, Teah L. Ruetschilling, Edward G. Barrett, Rachael H. Buck. Human milk oligosaccharides enhance innate immunity to respiratory syncytial virus and influenza in vitro. *Food Nutr Sci.* 2014;5(14):1387–1398. doi: 10.4236/fns.2014.514151.
40. Noll A.J., Yu Y., Lasanajak Y., Duska-McEwen G., Buck R.H., Smith D.F., Cummings R.D. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochemical Journal.* 2016;473(10):1343–1353. doi: 10.1042/BCJ20160046.
41. Reverri E.J., Devitt A.A., Kajzer J.A., Baggs G.E., Borschel M.W. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients.* 2018;10(10):1346. doi: 10.3390/nu10101346.
42. Sung V., Collett S., de Gooyer T., Hiscock H., Tang M., Wake M. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying. *JAMA Pediatr.* 2013;167(12):1150–1157. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2572.
43. Goldman M., Beaumont T. A real world evaluation of a treatment for infant colic based on the experience and perceptions of 4004 parents. *Br J Nurs.* 2017;26(5 Suppl 1):S3–S10. Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-28350192>.
44. Gieruszczak-Białek D., Konarska Z., Skórka A., Vandenplas Y., Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2015;166(3):767–770. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.030.
45. Kanabar D., Randhawa M., Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet.* 2001;14(5):359–63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11906576>.

Информация об авторе:

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; кафедра педиатрии с курсом детской хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; заведующая отделением абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей»; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2; e-mail: itely@mail.ru

Information about the author:

Margarita M. Gurova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 36, Oleko Dundicha St., Saint Petersburg, 192289, Russia; Chair for Pediatrics with Pediatric Surgery Module, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State University»; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Head of Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostics, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Consultative and Diagnostic Center for Children»; Bldg. 2, 36, Oleko Dundicha St., Saint Petersburg, 192289, Russia; e-mail: itely@mail.ru

Современные подходы к наружной терапии чувствительных участков кожи при atopическом дерматите у детей: фокус на топические ингибиторы кальциневрина

Е.Н. Саверская✉, ORCID: 0000-0003-2954-8996, e-mail: L.saverskaya@mail.ru

Медицинский институт непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Атопический дерматит представляет собой актуальную проблему для педиатров, дерматологов и аллергологов ввиду высокой распространенности в детской популяции, хронического рецидивирующего течения и сложностей выбора тактики местной терапии. В обзорной статье приводятся данные о распространенности и особенностях клинических проявлений atopического дерматита в различные возрастные периоды. Подробно рассматриваются структурно-функциональные и иммунологические особенности кожного барьера в норме и при данной патологии. Сделаны акценты на проблемах качества жизни, комплаентности и стероидофобии пациентов с atopическим дерматитом. Особое внимание уделено концепции чувствительной кожи, определению этого понятия и локализации чувствительных участков кожи на поверхности тела. Освещены подходы к тактике выбора наружной терапии согласно Европейским рекомендациям по лечению atopического дерматита 2018 г. Представлен современный практический алгоритм назначения местных противовоспалительных препаратов (топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина) с учетом тяжести клинических проявлений заболевания и областей нанесения (участки чувствительной кожи / другие участки тела). Приведены доказательства эффективности и безопасности топических ингибиторов кальциневрина, в частности пимекролимуса, при лечении пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести atopического дерматита, особенно в участках чувствительной кожи.

Ключевые слова: atopический дерматит, чувствительная кожа, топические ингибиторы кальциневрина, пимекролимус, топические глюкокортикостероиды

Для цитирования: Саверская Е.Н. Современные подходы к наружной терапии чувствительных участков кожи при atopическом дерматите у детей: фокус на топические ингибиторы кальциневрина. *Медицинский совет*. 2019;(17):156-167. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-156-167.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to external therapy of sensitive skin area in atopic dermatitis in children: focus on topical calcineurin inhibitors

Elena N. Saverskaya✉, ORCID: 0000-0003-2954-8996, e-mail: L.saverskaya@mail.ru

Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Due to high prevalence in the pediatric population, chronic recurrent course and difficulties in choosing the local therapy, atopic dermatitis is an urgent problem for pediatricians, dermatologists and allergists. The review presents data on the prevalence and features of the clinical manifestations of atopic dermatitis in various age periods. The authors consider structural, functional and immunological features of the skin barrier are considered in detail under normal and under pathological conditions. They emphasize the problems of quality of life, compliance and steroidophobia of patients with atopic dermatitis. Particular attention is paid to the concept of sensitive skin, the definition of this concept and the localization of sensitive skin area on the surface of the body. The article describes approaches to the method of choosing external therapy according to the European guidelines for the treatment of atopic dermatitis in 2018. It presents a modern practical algorithm for prescribing local anti-inflammatory drugs (topical glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors) taking into account the severity of the clinical manifestations of the disease and the areas of application (sensitive skin areas/other parts of the body). The authors provide evidence of the efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors, in particular pimecrolimus, in the treatment of patients with mild to moderate severity of atopic dermatitis, especially in sensitive skin areas.

Keywords: atopic dermatitis, sensitive skin, topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus, topical glucocorticosteroids

For citation: Saverskaya E.N. Modern approaches to external therapy of sensitive skin area in atopic dermatitis in children: focus on topical calcineurin inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):156-167. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-156-167.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД), атопическая экзема, эндогенная экзема, нейродермит) представляет собой зудящее воспалительное заболевание кожи, имеющее хроническое или хронически рецидивирующее течение, наиболее часто встречающееся в семьях с другими атопическими заболеваниями (бронхиальная астма и/или аллергический риноконъюнктивит). В практике дерматологов, аллергологов и педиатров АтД занимает одно из ведущих мест, поскольку около 10–20% детей имеют этот диагноз [1]. При этом у 45% детей первые клинические проявления отмечаются в возрасте до 6 мес., у 60% – к моменту достижения возраста 1 года, у 30% симптомы развиваются до 5 лет, у 10% проявляются довольно поздно – в период от 6 до 20 лет [2]. Распространенность АтД у взрослых также достаточно велика и, по данным разных авторов, составляет от 4% до 10% во всем мире [3, 4].

Поскольку особенности возрастных морфологических проявлений АтД существенно влияют на подходы к терапии, необходимо отметить, что у детей в возрасте от 3 мес. до 2 лет клинические проявления носят, как правило, острый характер, высыпания локализуются на лице, разгибательной поверхности конечностей и туловище. У детей от 2 до 12 лет полиморфная сыпь может иметь острые или хронические проявления, с преимущественным поражением кожных складок (шеи, локтевых, подколенных). У подростков и взрослых (от 12 до 60 лет) преобладают участки лихенификации (утолщения) и экскориаций (расчесов) кожи в области головы (преимущественно на веках, шее), локтевых и подколенных ямок, кистей, запястий, лодыжек. У пациентов старше 60 лет высыпания могут быть представлены обширными участками, вплоть до эритродермии, и сопровождаться сильным зудом [5, 6].

Несмотря на то, что АтД не является угрожающим жизни заболеванием, он существенно снижает качество жизни пациентов и их окружения, повышает риск пищевой аллергии, астмы, аллергического ринита и других иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [5, 6].

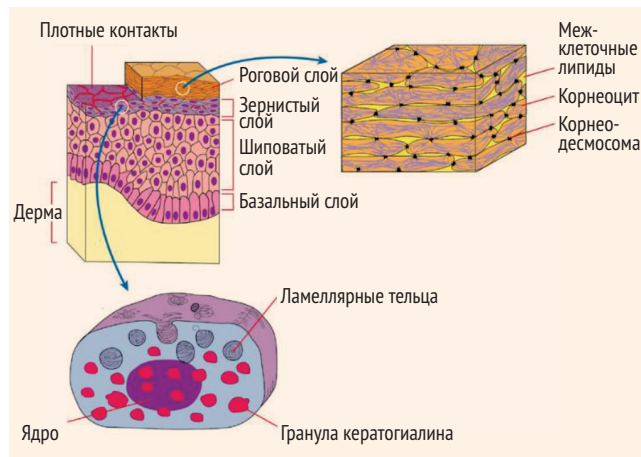
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖНОГО БАРЬЕРА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В норме эпидермис состоит из слоя белков и липидов, обеспечивая физический и функциональный барьер для человеческого организма, а его дефекты играют важную роль в развитии АтД [7, 8].

Физический кожный барьер локализуется в самой верхней области эпидермиса и представляет собой роговой слой (РС) (рис. 1). В эпидермисе постоянно происходит процесс регенерации клеток посредством дифференцировки кератиноцитов, которые мигрируют из базального слоя в верхние, образуя ороговевший слой. По мере продвижения клеток от зернистого слоя к роговому ламеллярные тельца секретируют свое содержимое в

● **Рисунок 1.** Эпидермальный кожный барьер в норме (адаптировано из Egawa G. et al., 2018)

● **Figure 1.** Epidermal skin barrier is normal (adapted from Egawa G. et al., 2018)



межклеточное пространство кератиноцитов, заполняя его липидами [9–11].

Белки эпидермального барьера, в т. ч. филаггрин (ФЛГ), трансглутаминазы, кератины, лорикрин и межклеточные белки, сшиваются, образуя непроницаемый кожный барьер [9].

Плотные контакты (ПК) представляют собой участки герметичного соединения кератиноцитов с помощью трансмембранных белков. Они создают вторую линию барьера под роговым слоем. У пациентов с АтД отмечается дефицит белков ПК, особенно в присутствии мутации ФЛГ [12].

Кератиноциты экспрессируют специфические маркеры дифференцировки в зависимости от стадии. Например, кератин 5 и TG2, которые экспрессируются в базальном слое, представляют маркеры ранней дифференцировки. Напротив, ФЛГ, который экспрессируется в верхнем зернистом и ороговевшем слоях, является маркером поздней дифференцировки. Кератиноциты также продуцируют антимикробные протеины (АМП), действующие губительно на микробы, вирусы, грибки. АМП формируют врожденный многомерный эпителиальный химический барьер, который убивает микробные агенты и играет важную роль в поддержании гомеостаза. Уровни АМП в эпидермисе в норме низки, при инфекции и воспалении существенно повышаются [13, 14]. Дефицит АМП и гиперэкспрессия цитокинов Th2 в коже при АтД может приводить к частым бактериальным инфекциям, дефектам кожного барьера, а также может влиять на pH кожи [15].

РС окружен сплошной липидной матрицей, состоящей из 3 классов липидов (холестерин, свободные жирные кислоты и церамиды), которая предотвращает потерю воды [16, 17]. Разрушение липидной структуры ведет к увеличению трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), снижению гидратации кожи и нарушению ее барьерной функции как в очагах поражения АтД, так и вне их [12].

На барьерную функцию кожи могут оказывать влияние множество факторов, включая нарушения регуляции

иммунитета, дефекты терминальной эпителиальной дифференцировки, недостаток ФЛГ, дефицит АМП, измененный состав межклеточных липидов РС и измененный микробиом кожи. Воздействуя между собой, эти факторы нарушают барьерную функцию кожи [6, 12, 18]. Дефекты кожного барьера способствуют сенсibilизации аллергенов и приводят к системным аллергическим реакциям (повышение уровня IgE и гиперреактивность дыхательных путей) [19, 20].

В основе дисфункции эпидермального барьера при АтД лежат аномальный синтез структурных белков, повышенная экспрессия сериновых протеаз и низкая активность ингибиторов протеаз. Основным белком в роговом слое, связывающим кератиновые волокна, является ФЛГ, и мутация его генов имеет ключевое значение, поскольку приводит к явному нарушению как структуры, так и функции эпидермального барьера, что выражается в увеличении ТЭПВ и может приводить к развитию сухой кожи. Пациенты с АтД имеют повышенные показатели ТЭПВ, которые отражают дисфункцию кожного барьера [21–23]. Это связано со снижением синтеза естественного увлажняющего фактора, который вырабатывается в процессе дезаминирования ФЛГ. Естественный увлажняющий фактор играет ключевую роль в поддержании уровня воды в эпидермисе, таким образом, в значительной степени определяя его увлажнение [24].

Существует очевидная связь между иммунологическими и структурными дисфункциями эпидермального барьера при АтД. Воспалительный ответ при атопии связан с активацией Т-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, кератиноцитов, тучных клеток и эозинофилов. В стадию острого воспаления кожи инфильтрат состоит из клеток CD41, антигенпрезентирующих клеток (клеток Лангерганса, других дендритных клеток и макрофагов) с молекулами IgE, связанными с рецепторами на их поверхности, наблюдается дегрануляция тучных клеток. На стадии хронического воспаления кожи, характеризующегося лихенификацией, наблюдается значительное накопление коллагена в дерме в сочетании с уменьшением количества Т-клеток, а также инфильтрация эозинофилов и макрофагов [25]. Интерлейкин-31 вызывает усиление зуда у пациентов с АтД, включая побуждение расчесывать кожу [26]. Все эти процессы создают последовательность взаимосвязанных событий, приводящих к хроническому и рецидивирующему течению воспаления кожи при АтД [27].

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ УЧАСТКИ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Рассматривая проблему АтД, необходимо отдельно остановиться на вопросе чувствительной кожи, определении этого понятия и локализации участков на поверхности тела, поскольку это следует учитывать при выборе наружной терапии.

Впервые концепция чувствительной кожи была введена в дерматологию еще в 1980-е гг. Frosch, Kligman и Thiers, однако до настоящего времени понятие оставалось довольно расплывчатым [28, 29].

В 2017 г. был опубликован экспертный документ специальной группы по вопросам чувствительной кожи Международного форума по изучению зуда (International Forum for the Study of Itch – IFSI), в котором чувствительная кожа была определена как «синдром, определяемый возникновением неприятных ощущений (жжение, боль, зуд и покалывание) в ответ на раздражители, которые обычно не должны вызывать такие ощущения. Эти неприятные ощущения нельзя объяснить поражениями, связанными с каким-либо заболеванием кожи. Кожа может казаться нормальной или сопровождаться эритемой. Чувствительная кожа может поражать все участки тела, особенно лицо».

Чувствительная, или реактивная, кожа [30, 31] является довольно часто встречающимся состоянием, и около 50% людей (60% женщин и 40% мужчин) сообщают о ее наличии, хотя данные о распространенности в европейских странах, России, Японии, Бразилии и США могут сильно варьировать [32–36].

Так, по данным эпидемиологических исследований, во Франции 50–90% [37] респондентов сообщают о чувствительной коже, в Германии – 75% [38], в Италии – более 50% [39], в Греции – 64% [40], в Великобритании – 38–51% [41], в США – 44–83% [42, 43], в Японии – около 56% [35], в Корее – 57% [44].

Среди факторов, которые могут вызывать неприятные ощущения в чувствительной коже, необходимо выделить [45]:

- физические (ультрафиолет, жара, холод и ветер);
- химические (косметика, мыло, вода и загрязнители);
- психологические (стресс);
- гормональные (менструальный цикл).

Однако эксперты отмечают, что причины чувствительной кожи до настоящего времени неизвестны и могут быть разнообразными ввиду физиологических изменений, генетической предрасположенности, факторов окружающей среды (использование лекарств, косметики, моющих средств, плохой экологии) или психологических и поведенческих факторов.

Большое разнообразие пусковых факторов позволяет предположить аномальную активацию сенсорных рецепторов из семейства белков кожи, которые активируются физическими и химическими агентами [46].

Механизмы чувствительной кожи, как предполагается, могут быть связаны с нейрональными причинами, поскольку существуют аргументы в пользу нейропатической боли / зуда как ведущего фактора чувствительной кожи, а также со снижением плотности внутриэпидермальных нервных волокон как следствием изменения этих нервных окончаний [47–49].

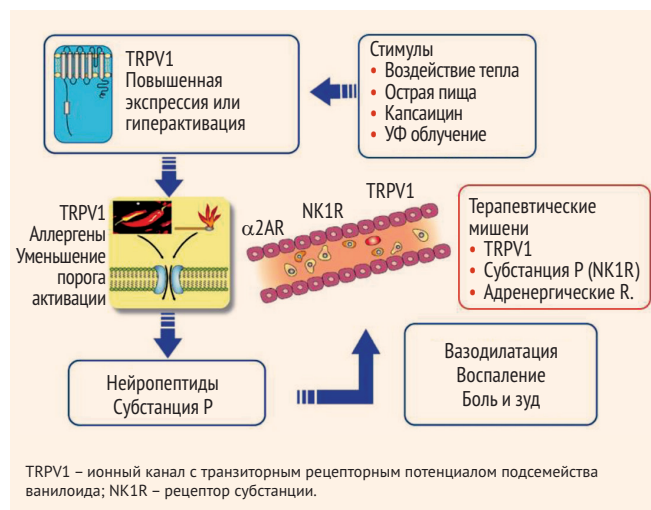
Для объяснения патогенеза синдрома чувствительной кожи были предложены две основные гипотезы, не противоречащие друг другу. Согласно первой чувствительная кожа рассматривается как следствие сухой кожи и может быть результатом нарушения целостности эпидермального барьера, что приводит к недостаточной защите внутриэпидермальных нервных волокон (ВЭНВ), которые ответственны за боль, температуру и восприятие зуда. Однако проведенные многочисленные исследования изменений

кожного барьера показали, что чувствительная кожа может быть связана не только с сухой кожей (хотя это встречается немного чаще), но и с жирной, смешанной или нормальной кожей [50–52]. Вторая гипотеза рассматривает нейронную дисфункцию с функциональной гиперактивностью сенсорных нейронов. Аномальные ощущения в коже могут быть связаны с гиперактивностью и/или снижением сенсорных порогов ВЭНВ [53].

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали, что кератиноциты также могут выступать в качестве первичных ноцицептивных преобразователей в качестве дополнения к сенсорным нейронам. Кератиноциты экспрессируют различные сенсорные рецепторы, присутствующие на сенсорных нейронах, например, рецепторы семейства транзиторных рецепторных потенциалов (Transient Receptor Potential – TRP), включая ванилоид 1 (TRPV1), который является одним из ведущих преобразователей болезненного тепла и участвует в трансдукции зуда, и ванилоид 4 (TRPV4), который является датчиком тепла. Несмотря на то, что TRPV1 и TRPV4 экспрессируются как сенсорными нейронами, так и кератиноцитами, недавние исследования показали, что специфической и селективной активации TRPV1 на кератиноцитах достаточно, чтобы вызвать боль (рис. 2). Точно также целенаправленная активация экспрессируемого кератиноцитами TRPV4 вызывает зуд и возникающее в результате него желание расчесывать кожу [53].

● **Рисунок 2.** Роль рецепторов семейства TRP в генерации тепла и зуда в чувствительной коже [54]

● **Figure 2.** Role of TRP family receptors in generating heat and itching in sensitive skin [54]



Кроме того, в механизмах развития повышенной чувствительности кожи может принимать участие аномальное сокращение мышц, связанное со снижением синтеза аденозинтрифосфата, а также более низкий уровень pH кожи и дефицит адипонектина [55].

Несмотря на то, что чувствительная кожа рассматривается как кожно-сенсорный независимый синдром, она может быть тесно связана как с АтД, так и с другими кож-

ными заболеваниями или с атопической предрасположенностью [45].

Эритема традиционно связана с чувствительной кожей и встречается в 74% случаев, однако она не является обязательной [56, 57]. Поскольку чувствительная кожа часто ассоциируется с кожными заболеваниями, в частности с АтД, наличие эритемы у пациентов с чувствительной кожей не означает, что она вызвана именно чувствительной кожей [58].

Относительно локализации участков чувствительной кожи необходимо отметить, что наиболее часто она описывается применительно к области лица и считается «лицевым синдромом» [57, 59]. Наиболее чувствительной областью лица является носогубная складка, затем скулы, подбородок, лоб и верхняя губа [57, 60]. Кожа лица более остро ощущает неблагоприятные факторы, поскольку имеет более тонкий кожный барьер, большую плотность нервных окончаний и чаще подвергается воздействию экстремальных погодных явлений, изменениям климата и экологическим воздействиям. Она более часто вступает в контакт с раздражающими веществами (например, моющие средства, косметика, средства для бритья), чем другие анатомические участки тела. Кроме того, люди более осведомлены о визуальных признаках раздражения на лице, поэтому воспринимают свою кожу лица как более чувствительную [61].

Чувствительные участки кожи наиболее часто могут локализоваться не только на лице, но и в области половых органов (в 56,2% случаев) [57]. В порядке убывания распространенности следуют: чувствительность рук, кожи головы, ног, шеи, туловища и спины [62, 63].

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (2018): ФОКУС НА ПАЦИЕНТА

Как известно, клинические рекомендации и стандарты терапии того или иного заболевания ориентированы прежде всего на медицинских работников. В Европейских рекомендациях по лечению АтД от 2018 г. (далее – Рекомендации) есть указание на то, что они подготовлены для дерматологов, педиатров, аллергологов, врачей общей практики и всех специалистов, занимающихся лечением пациентов с этим заболеванием. Вместе с тем в документе подчеркивается, что пациенты и их родственники также должны иметь возможность получать достоверную информацию и советы в отношении методов лечения, основанных на фактических данных [1]. Это крайне важно, поскольку для терапии АтД существует большое разнообразие как медикаментозных, так и косметических средств, затрудняющих пациенту правильный выбор и соблюдение назначений врача.

В Рекомендациях говорится о том, что пациентам и лицам, осуществляющим за ними уход, необходимы четкие и простые для понимания стратегии, которые будут соответствовать индивидуальным потребностям пациента в препаратах и средствах ухода за кожей, чтобы пациенты чувствовали себя комфортно и могли управлять

течением своего хронического заболевания. Пациенты должны быть обучены применять необходимые методы лечения сразу после постановки им диагноза АтД.

Для преодоления тяжелых обострений заболевания и уменьшения их негативного влияния на качество жизни пациента может потребоваться междисциплинарный подход, с привлечением различных специалистов, в т. ч. проводящих психологическое консультирование.

Особенно важно пациенту и лицам, обеспечивающим уход, уметь определять индивидуальные симптомы заболевания, осознавать необходимость и пользу базовых методов лечения, важность противовоспалительной терапии с использованием топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК). Все эти меры будут способствовать быстрому и эффективному купированию осложнений и длительному контролю заболевания с помощью проактивной терапии.

Пациенты должны быть осведомлены о действии препаратов и возможных случаях развития неблагоприятных побочных реакций, чтобы избежать случаев необоснованной отмены лечения. Необходимо проводить разъяснения в отношении избегания использования методов альтернативной медицины, которые могут привести к случаям ухудшения течения АтД. Для достижения терапевтического успеха должно быть тесное сотрудничество врача и пациента / лиц, ухаживающих за ним, все это повысит комплаентность пациента и облегчит бремя заболевания.

НИЗКАЯ КОМПАЛЕНТНОСТЬ И СТЕРОИДОФОБИЯ КАК СУЩЕСТВЕННЫЕ ПРЕПЯТСТВИЯ ПРОВЕДЕНИЮ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Как и при многих других хронических заболеваниях, плохая приверженность терапии является существенным препятствием для успешного лечения АтД [64]. В приверженности медикаментозному лечению выделяют три фазы [65, 66]:

- начало (от момента заполнения рецепта, выдачи рекомендаций и начала лечения);
- реализация (выполнение пациентом терапевтических мероприятий в соответствии с указаниями);
- постоянство (соблюдение рекомендаций на протяжении всего необходимого курса терапии).

Несоблюдение пациентом рекомендаций врача может быть как преднамеренным, так и непреднамеренным, обусловленным стоимостью лекарств и их доступностью, возрастом пациента, наличием неясных инструкций или когнитивных нарушений. Стоимость лечения зачастую становится основным препятствием в соблюдении назначений врача. Так, например, в США среди реальной популяции пациентов с АтД, которые имеют право на местное лечение ТГКС или ТИК, ежегодная стоимость препаратов для одного пациента составляла от 53 до 1465 долл. [67].

Как отмечают зарубежные авторы, приверженность местному лечению АтД особенно низка, поскольку пациенты значительно ее переоценивают. Приверженность пациентов местной терапии при АтД, как правило,

самая высокая в начале лечения (>90%) и снижается по мере увеличения ее продолжительности (около 30% через 8 нед.) [64, 68].

Зачастую плохое соблюдение режима приема лекарств врач может расценить как недостаточный ответ на терапию, что может привести к ненужной эскалации лечения. Отмечено, что приверженность приему пероральных и даже инъекционных лекарственных препаратов существенно выше, чем приверженность местной терапии при кожных заболеваниях [69, 70].

Плохое соблюдение пациентом с АтД медикаментозного лечения может быть результатом достаточно сложных схем терапии, которые в большинстве своем включают до 3 смягчающих средств (крем или мазь, масло для ванны и заменитель мыла), 2 местных кортикостероида (например, специфичные для лица и тела) и влажные повязки [71].

Еще одной существенной проблемой, связанной с приверженностью терапии АтД, является стероидофобия. Она относится к негативным чувствам и убеждениям пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход (от легкого опасения до выраженного страха), относительно местного лечения кортикостероидами. Распространенность стероидофобии достаточно высока и колеблется от 21% до 83,7% [71]. В исследованиях по изучению стероидофобии врачи и работники здравоохранения были указаны в качестве основного источника информации об актуальных ТГКС, что свидетельствует о необходимости более тщательного консультирования и просвещения с целью снизить беспокойство пациентов [72, 73].

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МЕСТНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (2018)

Общие рекомендации по использованию местной противовоспалительной терапии основаны на трех принципах: достаточная сила, достаточная дозировка и правильное применение [74].

Топические препараты необходимо наносить на увлажненную кожу, что особенно важно при использовании мазей. У пациентов с острыми, мокнущими и эрозивными элементами на коже, а также у детей в начале лечения необходимо использовать влажные обертывания до тех пор, пока мокнутие не прекратится.

Применение препаратов в менее чувствительных участках кожи в течение коротких периодов времени может повысить эффективность терапии и ускорить разрешение элементов сыпи. Даже без влажных обертываний местная терапия может занимать много времени и требовать особого внимания со стороны пациента.

Ранее традиционным подходом к лечению АтД было применение местной противовоспалительной терапии только в период обострений, с постепенным ее уменьшением и полным прекращением после того, как видимые элементы сыпи регрессировали.

В настоящих Рекомендациях рассматривается альтернативный подход – концепция проактивного лечения.

Она представляет собой комбинацию заранее спланированного долгосрочного противовоспалительного лечения, применяемого обычно 2 раза в неделю на ранее пораженных участках кожи, в сочетании с широким применением смягчающих средств [75].

Переход на проактивный режим должен начинаться тогда, когда все поражения были успешно купированы регулярной противовоспалительной терапией (ТГКС или ТИК) в дополнение к продолжающемуся применению смягчающих средства на ранее незатронутой коже. Продолжительность проактивного ведения зависит от тяжести и персистенции заболевания у конкретного пациента [76].

В отношении ТГКС в Рекомендациях указывается, что при легкой степени АтД они должны применяться в небольших количествах от 2 до 3 раз в неделю (ежемесячные количества в среднем: 15 г – у младенцев, 30 г – у детей и до 60–90 г – у подростков и взрослых, приблизительно адаптированные к площади пораженной поверхности тела) совместно со смягчающими кожу средствами.

При выборе ТГКС необходимо учитывать состав галена, возраст пациента и область тела, на которую наносится препарат, а также эффективность по Niedner от легкой (группа I) до сверхсильной (группа IV) [77]. ТГКС IV группы не рекомендуются для лечения АтД, особенно у детей. Лечение лица и особенно области век должно быть ограничено легким ТГКС (группы I и II). Для наружной терапии у детей следует рекомендовать менее сильные ТГКС, чем у взрослых.

Зуд является ключевым показателем эффективности лечения, и уменьшать использование ТГКС необходимо начинать тогда, когда он будет значительно купирован. Для уменьшения зуда может потребоваться двукратное или однократное применение ТГКС [78].

Стратегия уменьшения использования ТГКС должна быть основана на переходе на менее эффективный кортикостероид или сохранении более мощного при одновременном снижении частоты применения (прерывистый режим). Наиболее рационально интенсивно применять ТГКС в период обострений, это позволит использовать их непродолжительное время и избежать побочных эффектов в виде атрофии кожи, развития телеангиоэктазий, спонтанных рубцов, экхимозов, растяжек и гипертрихоза. Длительное применение ТГКС в области лица может вызвать розацеа-подобный периоральный дерматит. У детей неправильное использование ТГКС в области подгузника может привести к появлению гранулемы в ягодичной области или даже к ятрогенной болезни Кушинга [79].

Использование сильных ТГКС в области чувствительной кожи (лицо, шея, складки) должно быть ограничено во времени, чтобы избежать атрофии кожи [80]. При применении сильных ТГКС есть риск системной абсорбции, что может вызвать подавление функции надпочечников.

Одновременная комбинация ТГКС и ТИК на одних и тех же участках кожи не является рациональной [81]. Оптимальной с клинической точки зрения и экономически обоснованной считается стратегия лечения чувстви-

тельных участков тела, таких как лицо, местными ингибиторами кальциневрина при одновременном лечении других пораженных участков тела ТГКС. Кроме того, начальная терапия ТГКС в стадию обострения может минимизировать местные реакции ТИК [76].

Топические ингибиторы кальциневрина (мазь такролимус и крем пимекролимус) показали свою эффективность как в краткосрочной, так и долгосрочной терапии АтД и рекомендованы к применению у детей с 2-летнего возраста [82–85]. Противовоспалительная активность 0,1% мази такролимуса (ТАК) сравнима с ТГКС средней силы, и его эффективность в длительной монотерапии была доказана как у взрослых, так и у детей, что позволило рекомендовать препарат для проактивной терапии на срок до 1 года [86]. Крем пимекролимус (ПИМ) был изучен у младенцев и детей в комбинации с ТГКС, которые применялись для купирования обострения [87, 88].

Для обоих ТИК опубликованы многочисленные данные, показавшие безопасность как в клинических исследованиях, так и в широкой медицинской практике. Среди наиболее часто встречающихся побочных явлений необходимо отметить кратковременное ощущение тепла, покалывания или жжения в месте применения в первые дни. Оно начинается спустя 5 мин после нанесения препарата на кожу и длится около 1 ч, интенсивность и продолжительность этих ощущений обычно исчезают в течение нескольких дней. Эти побочные эффекты чаще встречаются при применении мази ТАК, чем крема ПИМ, и в случаях, когда препараты наносятся на остро воспаленную кожу [76, 89].

В отличие от ТГКС, ни один из ТИК не вызывает атрофию кожи, что позволяет рекомендовать их для долгосрочного применения на деликатных участках тела, таких как веки, периоральная и генитальная области, подмышечные впадины, паховые складки. Применение ТИК не связано с повышенным риском развития лимфомы, немеланомного рака кожи, других злокачественных новообразований или фотоканцерогенности [90–93]. Использование местных ингибиторов кальциневрина во влажных обертываниях или при эрозивных поражениях может увеличить их системное всасывание.

В Рекомендациях сделан особый акцент на том, что ТИК являются важными противовоспалительными препаратами для лечения АтД, они особенно показаны к применению на участках чувствительной кожи и должны применяться после уменьшения острой реакции кожи с помощью ТГКС.

ПРАКТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

С практической точки зрения для врача важен алгоритм его действий в той или иной клинической ситуации. Современные Рекомендации по лечению АтД явились основой для разработки такого алгоритма, опубликованного А.М. Reda et al. в 2018 г. (рис. 3) [94].

Перед началом любой местной терапии пациентам рекомендуется очистить кожу, а также использовать смяг-

- **Рисунок 3.** Практический алгоритм терапии АтД (Reda A.M. et al., 2018)
 ● **Figure 3.** Practical algorithm for the treatment of AtD (Reda A.M. et al., 2018)



чающие средства так часто, как это необходимо. Если у пациента наблюдается обострение легкой или средней степени тяжести в чувствительных областях тела, необходимо применять ТИК, в частности, пимекролимус 1% крем 2 р/сут до исчезновения симптомов. ПИМ является более предпочтительным благодаря составу и благоприятному профилю переносимости пациентами. Для других участков тела необходимо применять пимекролимус 1% крем, такролимус 0,03% мазь для детей или 0,1% мазь для взрослых 2 р/сут, пока не исчезнут признаки и симптомы АтД. В некоторых случаях для купирования обострения может потребоваться кратковременное использование ТГКС перед применением ТИК. У пациентов с обострениями в тяжелой форме необходимо использовать ТГКС на протяжении нескольких дней для уменьшения воспаления, с последующим переходом на ПИМ для чувствительных участков кожи или ТИК для других участков тела до полного разрешения высыпаний. Несмотря на то, что симптомы АтД на фоне терапии регрессировали, необходимо продолжить применение ТИК 2 или 3 р/нед. для профилактики новых обострений.

В ряде рандомизированных клинических исследований с участием взрослых и детей было показано, что ПИМ эффективен при лечении АтД на чувствительных участках кожи. Так, при сравнении ПИМ и мазевой основы в течение 6 нед. у подростков и взрослых было показано, что

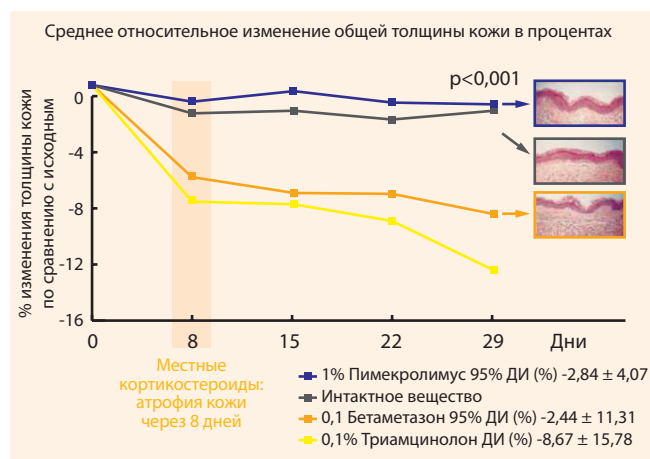
признаки дерматита исчезали в области лица (47% на ПИМ по сравнению с 16% на мазевой основе, $p < 0,001$) и век (45% по сравнению с 19% соответственно, $p < 0,001$) [95]. У детей 6-недельная терапия ПИМ приводила к почти полному купированию симптомов на лице в 74,5% случаев по сравнению с мазевой основой (51%) [96].

В 5-летнем сравнительном исследовании с участием 2418 детей было показано, что ПИМ, так же как и ТГКС, эффективен в долгосрочной терапии АтД легкой и умеренной степени тяжести, отличается быстрым началом действия, при этом >50% пациентов достигли успеха в лечении к 3-й нед., обладает стероидсберегающим эффектом. Через 5 лет >85% пациентов на ПИМ и 95% на ТГКС достигли регресса высыпаний как на лице, так и на других участках тела, при этом в группе ПИМ требовалось значительно меньше стероидных дней, чем в группе ТГКС (7 против 178). Профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимы в обеих группах, не было выявлено нарушений гуморального или клеточного иммунитета [97]. Полученные в этом исследовании данные свидетельствуют о том, что ПИМ обладает схожей эффективностью с ТГКС и может применяться в качестве терапии первой линии при легкой и умеренной степени тяжести АтД у младенцев и детей.

ПИМ способен вызывать обратное развитие атрофии кожи, индуцированное ТГКС, т. к. обладает более избира-

тельным механизмом действия, не воздействует на фибробласты и синтез коллагена в клинически значимых концентрациях. В 6-недельном клиническом исследовании было показано, что у значительно большей доли пациентов, получавших лечение ПИМ, наблюдалась реверсия кожной атрофии по сравнению с теми, кто применял мазевую основу (46,5% по сравнению с 17,6%, $p = 0,002$) [107]. В ходе 4-недельного клинического исследования было установлено, что триамцинолон ацетонид и бетаметазон-17-валерат вызывали значительное уменьшение толщины кожи по сравнению с ПИМ (на 12,2% и 7,9% соответственно, $p < 0,001$), со значительными различиями, появляющимися только через 8 дней лечения (рис. 4) [98].

- **Рисунок 4.** Динамика изменения толщины кожи на фоне терапии ТГКС и пимекролимусом (Queille-Roussel C. et al., 2001)
 ● **Figure 4.** Dynamics of changes in skin thickness during THC and pimecrolimus therapy (Queille-Roussel C. et al., 2001)



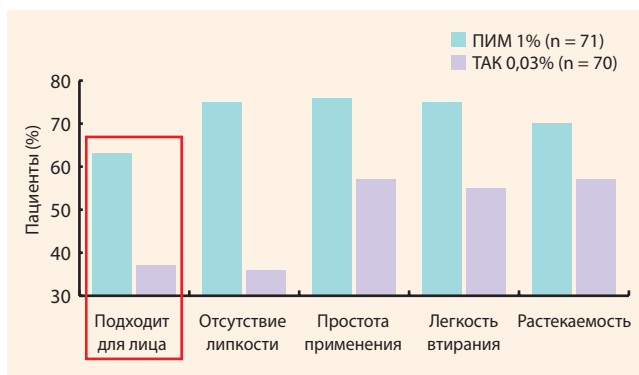
Пимекролимус может восстанавливать эпидермальный барьер, воздействуя на экспрессию генов, которые необходимы для нормальной барьерной функции кожи, тогда как ТГКС оказывают в целом менее благоприятное влияние на эти гены. В экспериментальных исследованиях было показано, что бетаметазона-17-валерат, в отличие от ПИМ, вызывает значительное снижение экспрессии инволюкрина в образцах кожи, пораженной АтД [99, 100].

Среди других важных преимуществ ПИМ необходимо отметить быстрое и устойчивое улучшение общих признаков и симптомов АтД [97], уменьшение зуда в течение 48 ч после начала терапии [101, 102] снижение прогрессирования заболевания [85, 103] и улучшение качества жизни как самих пациентов, так и лиц, ухаживающих за ними [104, 105].

Пимекролимус является более предпочтительным для применения на участках чувствительной кожи, поскольку крем легче наносится и впитывается в этих областях по сравнению с жирной мазевой композицией такролимуса. В сравнительном исследовании 1% крема пимекролимуса и мази такролимуса 0,03% в течение 6 нед. у 141 ребенка с АтД умеренной степени тяжести было показано, что лица, осуществляющие уход за детьми, отдадут

предпочтение кремовой композиции ПИМ. Большая часть пациентов в группе ПИМ считала, что он подходит для использования на чувствительной коже, легко наносится и впитывается, не вызывает ощущения прилипания. Эти свойства крема пимекролимуса очень важны, поскольку повышают приверженность пациентов наружной терапии (рис. 5) [106].

- **Рисунок 5.** Предпочтения пациентов с АтД в отношении характеристик крема пимекролимуса и мази такролимуса (Kempers S. et al., 2004)
 ● **Figure 5.** Preferences of patients with AtD concerning characteristics of pimecrolimus cream and tacrolimus ointment (Kempers S. et al., 2004)



Пимекролимус обладает более низкой пермеацией через кожу по сравнению с такролимусом, поскольку он в 8 раз более липофилен и обладает более высокой аффинностью связывания с белками кожи [107, 108]. Это особенно важно при лечении чувствительных участков, где кожа тоньше. Системное воздействие после местного применения крема пимекролимуса 1% минимально (даже у пациентов с обширным заболеванием) и ниже, чем при применении мази такролимуса 0,1% [109, 110]. Кроме того, данные свидетельствуют о более выраженной иммуносупрессивной активности ТАК по сравнению с ПИМ и ухудшении активации лимфоцитов, которые зарегистрированы после лечения ТАК [111].

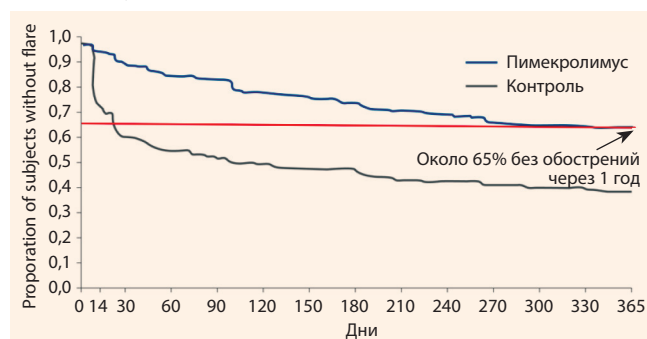
Известно, что противовоспалительные эффекты ТГКС могут повышать восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям в результате нарушения функций дендритных клеток и значительного снижения экспрессии АМП. В отличие от ТГКС, пимекролимус не влияет на функцию дендритных клеток, усиливает экспрессию АМП в кератиноцитах и повышает их способность ингибировать рост *S. aureus*. Результаты проведенного исследования показали, что число пациентов с кожными инфекциями, пролеченных ПИМ в течение 12 мес., в 2 раза меньше, чем пациентов, получавших ТГКС (15,4% против 29,7%) [112–114]. В другом 6-месячном исследовании был показан более низкий уровень кожных инфекций у пациентов, пролеченных ПИМ, чем ожидаемый у пациентов с АтД [115].

В исследованиях было показано, что проактивное поддерживающее лечение ПИМ может безопасно, эффек-

тивно и непрерывно контролировать воспаление кожи и предотвращать рецидивы АтД. В исследовании с участием 713 детей и подростков (от 2 до 17 лет) прерывистое применение ПИМ 2 р/сут на всех пораженных участках при первых признаках или симптомах АтД до полного их устранения в течение 1 года было связано со значительно более длительным периодом без обострений по сравнению с контролем (рис. 6).

● **Рисунок 6.** Прерывистое применение пимекролимуса у пациентов с АтД в течение 12 месяцев по сравнению с контролем (Wahn U. et al., 2002)

● **Figure 6.** Intermittent use of pimecrolimus in patients with AtD compared with controls for 12 months (Wahn U. et al., 2002)



Доля пациентов, которые завершили 6 или 12 мес. лечения без обострений, была примерно в 2 раза выше в группе ПИМ по сравнению с контролем (61,0% против 34,2% через 6 мес.; 50,8% против 28,3% через 12 мес.), это свидетельствует о том, что длительное лечение ПИМ приводит к лучшему контролю АтД. Продолжительное лечение ПИМ хорошо переносилось и не было связано с клинически значимыми нежелательными явлениями по сравнению с группой традиционного лечения. Полученные в данном исследовании результаты обосновывают возможности применения ПИМ для эффективного долгосрочного лечения АтД с уменьшенной потребностью в ТГКС [116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД в настоящее время остается довольно актуальной проблемой для педиатров, дерматологов и аллергологов ввиду высокой распространенности в детской популяции, хронического рецидивирующего течения и сложностей выбора тактики как системной, так и местной терапии. Основными задачами по управлению этим заболеванием являются быстрый контроль симптомов, особенно на участках чувствительной кожи, уменьшение числа обострений, повышение качества жизни пациентов.

Современный практический алгоритм терапии АтД основан на Европейских рекомендациях по лечению АтД (2018) и предполагает два вида подходов к назначению местных противовоспалительных препаратов с учетом тяжести клинических проявлений и областей нанесения (участки чувствительной кожи / другие участки тела) [94]:

Острая фаза АтД, легкое или умеренно тяжелое течение, участки тела с чувствительной кожей:

- Следует применять ТИК, в частности пимекролимус, 2 р/сут, пока не исчезнут признаки и симптомы.
- Пимекролимус является препаратом выбора за счет состава, благоприятного профиля переносимости и предпочтения пациентов.

Острая фаза АтД, легкое или умеренно тяжелое течение, другие участки тела:

- Следует применять ТИК (пимекролимус или такролимус) 2 р/сут, пока не исчезнут признаки и симптомы.
- В некоторых ситуациях (при умеренной клинической картине) перед применением ТИК может быть назначен ТГКС коротким курсом.

Острая фаза АтД, тяжелое течение:

- Следует применять ТГКС в соответствии с инструкцией в течение нескольких дней, чтобы уменьшить воспаление.
- После достижения клинического улучшения необходимо перейти на пимекролимус для чувствительных участков кожи или такролимус для других участков кожи до достижения полного разрешения поражений.

Поддерживающая терапия:

- Несмотря на исчезновение симптомов АтД, терапию ТИК следует продолжать на ранее пораженном участке (2 или 3 р/нед.), чтобы симптомы не возобновились.

Пимекролимус рекомендован для пациентов с АтД от легкой до умеренной степени тяжести после начального применения ТГКС, эффективен и безопасен в качестве поддерживающего лечения для предотвращения обострений в течение длительного времени, улучшает качество жизни больных. ПИМ обладает стероидсберегающим эффектом, который особенно важен для пациентов с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит), получающих системные глюкокортикостероиды. Пимекролимус, в отличие от ТГКС, не вызывает дисфункцию эпидермального барьера и атрофию кожи, что позволяет использовать его на участках чувствительной кожи (лицо, веки, кожные складки). ПИМ характеризуется очень небольшой системной биодоступностью, хорошим проникновением в поверхностные слои кожи (пенетрация), но достаточно небольшим проникновением в глубокие слои кожи (пермеация), что свидетельствует о его высоком профиле безопасности. По сравнению с такролимусом ПИМ лучше переносится пациентами, местные реакции кожи при его применении менее выражены и непродолжительны, что повышает приверженность пациентов рекомендованному врачом лечению.

Таким образом, согласно современным подходам к терапии АтД, топические ингибиторы кальциневрина, в частности пимекролимус, являются препаратами выбора для эффективного, безопасного и длительного лечения детей и взрослых с легкой и умеренной степенью тяжести данного заболевания, особенно на участках чувствительной кожи.



Поступила / Received 12.09.2019
Отрецензирована / Review 26.09.2019
Принята в печать / Accepted 30.09.2019

Список литературы / References

- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850-878. doi: 10.1111/jdv.14888.
- Kowalska-Oleńska E., Czarnecka M., Baran A. Comparison of treatment standards in Atopic Dermatitis management across selected geographies prior to emerging targeted therapies onset. *J Drug Assess.* 2019;10(8):122-125. doi: 10.1080/21556660.2019.1619569.
- Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1132-1138. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.051.
- Barbarot S., Auziere S., Gadkari A. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401.
- Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A. et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):S58-S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.
- Smith A.R., Knaysi G., Wilson J.M., Wisniewski J.A. The skin as a route of allergen exposure: part I. Immune components and mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:6. doi: 10.1007/s11882-017-0674-5.
- Van Smeden J., Bouwstra J.A. Stratum corneum lipids: their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:8-26. doi: 10.1159/000441540.
- Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:328-340. doi: 10.1038/nrm1619.
- Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008;17:1063-1072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043850>.
- Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3-11. doi: 10.1016/j.allit.2017.10.002.
- Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E.J. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723-1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
- Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009;30:131-141. doi: 10.1016/j.it.2008.12.003.
- Nakatsuji T., Gallo R.L. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol.* 2012;132:887-895. doi: 10.1038/jid.2011.387.
- Kim B.E., Leung D.Y.M. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(3):207-215. doi: 10.4168/aaair.2018.10.3.207.
- Elias P.M., Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:265-272. doi: 10.1097/ACI.0b013e32825e7d36.
- Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1337-1343. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
- Busse D., Kudella P., Grüning N.M., Gisselmann G., Ständer S., Luger T., Jacobsen F., Steinsträßer L., Paus R., Kogkolou P., Böhm M., Hatt H., Benecke H. A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes via the olfactory receptor OR2AT4. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2823-2832. doi: 10.1038/jid.2014.273.
- Tang K.T., Ku K.C., Chen D.Y., Lin C.H., Tsuang B.J., Chen Y.H. Adult atopic dermatitis and exposure to air pollutants-a nationwide population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:351-355. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.005.
- Knox S.M., Erwin E.A., Mosser-Goldfarb J.L., Scherzer R. Sensitization patterns among patients with atopic dermatitis evaluated in a large tertiary care pediatric center. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:645-647. doi: 10.1016/j.anai.2017.03.006.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006;61:969-87. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.045.
- Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365:1315-1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
- Flohr C., England K., Radulovic S., McLean W.H., Campbell L.E., Barker J., Perkin M., Lack G. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol.* 2010;163:1333-1336. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x.
- Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., Hadgraft J., Lane M.E., Moustafa M., Guy R.H., Macgowan A.L., Tazi-Ahni R., Ward S.J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1892-908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006;61:969-87. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
- Furie M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73:29-36. doi: 10.1111/all.13239.
- Leung D.Y.M. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62(1):151-61. doi: 10.2332/allergolint.13-RAL-0564.
- Frosch P.J., Kligman A.M. A method of appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem.* 1977;28:197-209.
- Thiers H. Peau sensible. In: Thiers H, editor. *Les Cosmétiques [Cosmetics]*. 2nd edition. Paris: Masson; 1986:266-268.
- Berardesca E., Fluhr J.W., Maibach H.I. Sensitive skin syndrome. New York: Taylor & Francis. 2006:281. doi: 10.13109/9781420004601.
- Misery L. Sensitive skin. *Expert Rev Dermatol.* 2013;8(8):631-637. doi: 10.1586/17469872.2013.856688.
- Misery L., Myon E., Martin N., Verriere F., Nocera T., Taieb C. Peaux sensibles en France: approche épidémiologique. *Ann Dermatol Venerol.* 2005;132:425-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988353>.
- Misery L., Boussetta S., Nocera T., Perez-Cullell N., Taieb C. Sensitive skin in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2009;23:376-381. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03037.x.
- Misery L., Sibaud V., Merial-Kieny C., Taieb C. Sensitive skin in the American population: prevalence, clinical data, and role of the dermatologist. *Int J Dermatol.* 2011;50:961-967. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04884.x.
- Kamide R., Misery L., Perez-Cullell N., Sibaud V., Taieb C. Sensitive skin evaluation in the Japanese population. *J Dermatol.* 2013;40:177-181. doi: 10.1111/1346-8138.12027.
- Taieb C., Auges M., Georgescu V., Perez-Cullell N., Misery L. Sensitive skin in Brazil and Russia: an epidemiological and comparative approach. *Eur J Dermatol.* 2014;24:372-376. doi: 10.1684/ejd.2014.2367.
- Misery L., Myon E., Martin N., Consoli S., Nocera T., Taieb C. Sensitive skin: epidemiological approach and impact on quality of life in France. In: Berardesca E., Fluhr J.W., Maibach H.I. (eds). *Sensitive Skin Syndrome*. New York, NY: Taylor and Francis; 2006:169-180.
- Löffler H., Dickel H., Kuss O., Diepgen T.L., Effendy I. Characteristics of selfestimated enhanced skin susceptibility. *Acta Derm Venerol.* 2001;81:343-346. Available at: https://www.researchgate.net/publication/11559089_Characteristics_of_self-estimated_enhanced_skin_susceptibility.
- Sparavigna A., Di Pietro A., Setaro M. 'Healthy skin': significance and results of an Italian study on healthy population with particular regard to 'sensitive' skin. *Int J Cosmet Sci.* 2005;27:327-331. doi: 10.1111/j.1467-2494.2005.00287.x.
- Farage M.A., Bowtell P., Katsarou A. Self-diagnosed sensitive skin in women with clinically diagnosed atopic dermatitis. *Clin Med Dermatol.* 2008;2(2):21-28.
- Willis C.M., Shaw S., De Lacharriere O., Baverel M., Reiche L., Jourdain R., Bastien P., Wilkinson J.D. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol.* 2001;145:258-263. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04343.x.
- Jourdain R., de Lacharriere O., Bastien P., Maibach H.I. Ethnic variations in selfperceived sensitive skin: epidemiological survey. *Contact Dermatitis.* 2002;46:162-169. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460307.x.
- Farage M.A. How do perceptions of sensitive skin differ at different anatomical sites? An epidemiological study. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e521-530. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03487.x.
- Kim Y.R., Cheon H.I., Misery L., Taieb C., Lee Y.W. Sensitive skin in Korean population: an epidemiological approach. *Skin Res Technol.* 2018;24:229-234. doi: 10.1111/srt.12418.
- Misery L., Ständer S., Szepletowski J.C., Reich A., Wallengren J., Evers A.W. et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venerol.* 2017;97:4-6. doi: 10.2340/00015555-2397.
- Tóth B., Oláh A., Szöllösi A.G., Bíró T. TRP channels in the skin. *Br J Pharmacol.* 2014;171:2568-2581. doi: 10.1111/bph.12569.
- Ständer S., Schneider S.W., Weishaupt C., Luger T.A., Misery L. Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Exp Dermatol.* 2009;18:417-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382311>.
- Saint-Marty C., Sibaud V., Theunis J., Mengedaud V., Lauze C., Schmitt A.M., Misery L. Arguments for neuropathic pain in sensitive skin. *Br J Dermatol.* 2015;172:1120-1121. doi: 10.1111/bjd.13466.
- Buhé V., Vié K., Guéré C., Natalizio A., Lhéritier C., Le Gall-Ianotto C. et al. Pathophysiological study of sensitive skin. *Acta Derm Venerol.* 2016;96:314-318. doi: 10.2340/00015555-2235.
- Pinto P., Rosado C., Parreira C., Rodrigues L.M. Is there any barrier impairment in sensitive skin? A quantitative analysis of sensitive skin by mathematical modeling of transepidermal water loss desorption curves. *Skin Res Technol.* 2011;17:181-185. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00478.x.
- Richters R., Falcone D., Uzunbajakava N., Verkruysse W., van Erp P., van de Kerkhof P. What is sensitive skin? A systematic literature review of objective measurements. *Skin Pharmacol Physiol.* 2015;28:75-83. doi: 10.1159/000363149.
- Misery L., Jourdain E., Huet F., Brenaut E., Cadars B., Virassamynai S., Sayag M., Taieb C. Sensitive skin in France: a study on prevalence, relationship with age and skin type and impact on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;32:791-795. doi: 10.1111/jdv.14837.
- Misery L., Loser K., Ständer S. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(1):2-8. doi: 10.1111/jdv.13532.
- Pereira U., Boulais N., Lebonvallet N., Pennec J.P., Orange G., Misery L. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol.* 2010;163(1):70-77. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09757.x.
- Kim E.J., Lee D.H., Kim Y.K., Eun H.C., Chung J.H. Adiponectin deficiency contributes to sensitivity in human skin. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2331-2334. doi: 10.1038/jid.2015.150.

56. Berardersca E., Farage M.A., Maibach H. Sensitive skin: an overview. *Int J Cosmet Sci.* 2011;(35):2–8. doi: 10.1111/j.1468-2494.2012.00754.x.
57. Saint-Martory C., Roguedas-Contios A.M., Sibaud V., Degouy A., Schmitt A.M., Misery L. Sensitive skin is not limited to the face. *Br J Dermatol.* 2008;(158):130–133. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08280.x.
58. Slodownik D., Williams J., Lee A., Tate B., Nixon R. Controversies regarding the sensitive skin syndrome. *Expert Rev Dermatol.* 2007;(2):579–584. doi: 10.1586/17469872.2.5.579.
59. Farage M.A. How do perceptions of sensitive skin differ at different anatomical sites? An epidemiological study. *Clin Exp Dermatol.* 2009;(34):521–530. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03487.x.
60. Marriott M., Holmes J., Peters L., Cooper K., Rowson M., Basketter D.A. The complex problem of sensitive skin. *Contact Dermat.* 2005;(53):93–99. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00653.x.
61. Farage M.A. The Prevalence of Sensitive Skin. *Front Med.* 2019;(6):98. doi: 10.3389/fmed.2019.00098.
62. Misery L., Sibaud V., Ambronati M., Macy G., Boussetta S., Taieb C. Sensitive scalp: does this condition exist? An epidemiological study. *Contact Dermatol.* 2008;(58): 234–238. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01288.x.
63. Farage M.A. Perceptions of sensitive skin of the genital area. *Current Probl Dermatol.* 2011;(40):142–154. doi: 10.1159/000321066.
64. Snyder A., Farhangian M., Feldman S.R. A review of patient adherence to topical therapies for treatment of atopic dermatitis. *Cutis.* 2015;(96):397–401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761934>.
65. Feldman S.R., Vrijens B., Gieler U., Piasecco S., Puig L., van de Kerkhof P. Treatment adherence intervention studies in dermatology and guidance on how to support adherence. *Am J Clin Dermatol.* 2017;(18):253–271. doi: 10.1007/s40257-017-0253-5.
66. Patel N., Feldman S.R. Adherence in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;(1027):139–159. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_12.
67. Clark R., Bozkaya D., Levenberg M., Levenberg M., Faulkner S., Smith T.W., Gerber R.A. Topical treatment utilization for patients with atopic dermatitis in the United States, and budget impact analysis of crisaborole ointment, 2%. *J Med Econ.* 2018;(21):770–777. doi: 10.1080/13696998.2018.1470520.
68. Shah K.N., Cortina S., Ernst M.M., Kichler J.C. Psoriasis in childhood: effective strategies to improve treatment adherence. *Psoriasis (Auckl).* 2015;(5):43–54. doi: 10.2147/PTT.S54090.
69. Furue M., Onozuka D., Takeuchi S., Murota H., Sugaya M., Masuda K. et al. Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Br J Dermatol.* 2015;(172):272–275. doi: 10.1111/bjd.13377. doi: 10.1111/bjd.13377.
70. Thorneeloe R.J., Griffiths C.E.M., Emsley R., Ashcroft D.M., Cordingley L. British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register; Psoriasis Stratification to Optimize Relevant Therapy study groups. Intentional and unintentional medication non-adherence in psoriasis: the role of patients' medication beliefs and habit strength. *J Invest Dermatol.* 2018;(138):785–794. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.015.
71. Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2003;(28):549–553. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01357.x.
72. Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2017;(153):1036–1042. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2437.
73. Aubert-Wastiaux H., Moret L., Le Rhun A., Fontenoy A.M., Nguyen J.M., Leux C. et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011;(165):808–814. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x.
74. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. EITFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;(30):729–747. doi: 10.1111/jdv.13599.
75. Wollenberg A., Frank R., Kroth J., Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;(7):117–121. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06772.x.
76. Wollenberg A., Ehmann L.M. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;(24):253–260. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253.
77. Niedner R. Therapie mit systemischen glukokortikoiden. *Hautarzt.* 2001;(52):1062–1071. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/3703/Glukokortikosteroide-in-der-Dermatologie-Kontrollierter-Einsatz-erforderlich>.
78. Charman C., Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003;(21):193–200. doi: 10.1016/S0738-081X(02)00368-1.
79. Haec I.M., Rouwen T.J., Timmer-de Mik L., de Bruin-Weller M.S., Bruijnzeel-Koomen C.A. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol.* 2011;(64):275–281. doi: 10.1016/j.jaad.2010.01.035.
80. Barnes L., Kaya G., Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2015;(38):493–509. doi: 10.1007/s40264-015-0287-7.
81. Meurer M., Eichenfield L.F., Ho V., Potter P.C., Werfel T., Hultsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat.* 2010;(21):157–166. doi: 10.3109/09546630903410158.
82. Ruzicka T., Bieber T., Schöpf E., Rubins A., Dobozy A., Bos J.D., Jablonska S., Ahmed I., Thestrup-Pedersen K., Daniel F., Finzi A., Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 1997;(337):816–821. doi: 10.1056/NEJM199709183371203.
83. Van Leent E.J., Graber M., Thurston M., Wagenaar A., Spuls P.L., Bos J.D. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1998;(134):805–809. doi: 10.1001/archderm.134.7.805.
84. Reitamo S., Wollenberg A., Schöpf E., Perrot J.L., Marks R., Ruzicka T. et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;(136):999–1006. doi: 10.1001/archderm.136.8.999.
85. Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G., Weidinger G., Jünger M., Bräutigam M.; CASM-DE-01 study group. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology.* 2002;(205): 271–277. doi: 10.1159/000065863.
86. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G., Lahfa M., Ruzicka T., Healy E., Giannetti A., Bieber T., Vyas J., Deleuran M.; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;(63):742–750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592619>.
87. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;(142):155–162. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.65>.
88. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;(46):495–504. doi: 10.1067/mjd.2002.122187.
89. Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2.
90. Legendre L., Barnetteche T., Mazereeuw-Hautier J., Meyer N., Murrell D., Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;(72):992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116.
91. Ring J., Barker J., Behrendt H., Darsow U., Dubertret L., Giannetti A. et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;(19):663–671. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01315.x.
92. Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology.* 2007;(214):289–295. doi: 10.1159/000100879.
93. Thaci D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;(28):52–56. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.
94. Reda A.M., Elgendy A., Ebraheem A.I., Aldraibi M.S., Qari M.S., Abdulghani M.M.R., Luger T.A. practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;(30(4)):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823.
95. Murrell D.F., Calvieri S., Ortonne J.P., Ho V.C., Weise-Riccardi S., Barbier N., Paul C.F. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 2007;(157):954–959. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x.
96. Hoeger P.H., Lee K.H., Jautova J. et al. The treatment of facial atopic dermatitis in children who are intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2009;(160):415–422. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08928.x.
97. Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., Vertruyen A., Schuttelaar M.L., Zhu X. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;(135(4)):597–606. doi: 10.1542/peds.2014.1990.
98. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;(144):507–513. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x.
99. Grzanka A., Zebracka-Gala J., Rachowska R., Bozek A., Kowalska M., Jarzab J. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions. *Exp Dermatol.* 2012;(21):184–188. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01417.x.
100. Jensen J.M., Scherer A., Wanke C., Bräutigam M., Bongiovanni S., Letzkus M. et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy.* 2012;(67):413–23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02747.x.
101. Kaufmann R., Bieber T., Helgesen A.L., Andersen B.L., Luger T., Poulin Y., Al-Hafidh J., Paul C.; multicentre investigator group. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy.* 2006;(61):375–381. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00977.x.
102. Fowler J., Johnson A., Chen M., Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis.* 2007;(79):65–72. Available at: <https://www.medscape.com/dermatology/article/67468/contact-dermatitis/improvement-pruritus-children-atopic-dermatitis-using>.
103. Gollnick H., Kaufmann R., Stough D. et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;(158):1083–1093. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08484.x.
104. McKenna S.P., Whalley D., de Prost Y., Staab D., Huels J., Paul C.F., van Assche D. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus

- (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006;(20):248–254. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01383.x.
105. Staab D., Kaufmann R., Brautigam M., Wahn U.; CASM981CDE04-Study Group. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;(16):527–533. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00306.x.
 106. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E., Jarratt M., Pariser D., Stewart D., Stiller M., Tschien E., Chon K., Wisseh S., Abrams B. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;(51):515–525. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.051.
 107. Billich A., Aschauer H., Aszodi A., Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm.* 2004;(269):29–35. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.07.013.
 108. Weiss H.M., Fresneau M., Moenius T., Stuetz A., Billich A. Binding of pimecrolimus and tacrolimus to skin and plasma proteins: implications for systemic exposure after topical application. *Drug Metab Dispos.* 2008;(36):1812–1818. doi: 10.1124/dmd.108.021915.
 109. Allen B.R., Lakhapaul M., Morris A., Lateo S., Davies T., Scott G., Cardno M., Ebelin M., Burtin P., Stephenson T. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child.* 2003;(88):969–973. doi: 10.1136/ad.88.11.969.
 110. Draelos Z., Nayak A., Pariser D., Shupack J.L., Chon K., Abrams B., Paul C.F. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol.* 2005;(53):602–609. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.013.
 111. Grassberger M., Steinhoff M., Schneider D., Luger T.A. Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol.* 2004;(13):721–730. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00269.x.
 112. Hoetzenecker W., Meingassner J.G., Ecker R., Stingl G., Stuetz A., Elbe-Burger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2004;(122):673–84. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22324.x.
 113. Jensen J.M., Ahrens K., Meingassner J., Scherer A., Bräutigam M., Stütz A. et al. Differential suppression of epidermal antimicrobial protein expression in atopic dermatitis and in EFAD mice by pimecrolimus compared to corticosteroids. *Exp Dermatol.* 2011;(20):783–8. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01322.x.
 114. Büchau A.S., Schaubert J., Hultsch T., Stuetz A., Gallo R.L. Pimecrolimus enhances TLR2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2008;(128):2646–54. doi: 10.1038/jid.2008.135.
 115. Lübke J., Friedlander S.F., Cribier B., Morren M.A., García-Díez A., Gelmetti C. et al; NOBEL (New Online Based Elidel) Study Group. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2006;(7):121–31. doi: 10.2165/00128071-200607020-00005.
 116. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M., Caputo R., Papp K., Manjra A. et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1):1–8. doi: 10.1542/peds.110.1.e2.

Информация об авторе:

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации, Медицинский институт непрерывного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; e-mail: Lsaverskaya@mail.ru

Information about the author:

Elena N. Saverskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production»; 11 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125080, Russia; e-mail: Lsaverskaya@mail.ru

Микробиом кожи: что нам известно сегодня?

И.Н. Захарова¹, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

А.Н. Касьянова², ORCID: 0000-0002-9524-8724, e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Резюме

Кожа человека представляет собой самый большой и в то же время сложный орган, который выполняет множество функций. Кожный барьер имеет решающее значение для выживания, предотвращая потерю влаги и проникновение инфекционных или токсических веществ. Кожа также является сложной средой обитания для разнообразных популяций микробиоты. Во время родов и последующего воздействия постнатальной среды кожа колонизируется множеством микробов, многие из которых являются комменсальными или симбиотическими. Полезные функции резидентной микробиоты включают ингибирование патогенных видов за счет различных механизмов, которые изучаются активным образом. В современных исследованиях все больше внимания уделяется изучению роли микробиома организма человека, включая микробиом кожи, в развитии ряда патологических заболеваний, как дерматологических, так и аллергических и инфекционных. Благодаря все более широкому распространению метода секвенирования гена 16S рПНК бактерий с каждым годом появляется все больше сведений о микробном составе различных систем организма, включая кожу. В обзоре представлены современные данные о составе здорового микробиома кожи, о его изменении на протяжении жизни человека, продемонстрированы некоторые механизмы его влияния на здоровье кожи и организма в целом. Отдельное внимание уделено понятию экологических ниш кожи, их особенностям и уникальному микробному составу. Также проанализирована роль нарушения состава микробиома в развитии ряда хронических воспалительных заболеваний кожи, включая атопический дерматит, псориаз и акне.

Ключевые слова: микробиом, кожа, виром, атопический дерматит, псориаз, пробиотики, лизаты, дети

Для цитирования: Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Микробиом кожи: что нам известно сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):168-176. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-168-176.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin microbiome: What is known today?

Irina N. Zakharova¹, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Anna N. Kas'yanova², ORCID: 0000-0002-9524-8724, e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

² Stavropol State Medical University; 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Human skin is the largest yet complex organ that performs many functions. The skin barrier is crucial for survival, preventing moisture loss and the entry of infectious or toxic substances. Skin is also a complex habitat for a diverse population of microbiota. During childbirth and subsequent exposure to the postnatal environment, the skin is colonized by many microbes, many of which are commensal or symbiotic. The useful functions of the resident microbiota include inhibition of pathogenic species through various mechanisms that are actively studied. Modern research is increasingly focused on the role of human microbiomes, including skin microbiomes, in the development of a range of pathological diseases, including dermatological, allergic and infectious diseases. Due to the growing spread of the 16S rRNA bacteria gene sequencing method, more and more information on the microbial composition of various body systems, including the skin, is becoming available every year. The review presents current data on the composition of a healthy skin microbiome and its changes over the course of human's life, and demonstrates some mechanisms of its effect on the health of the skin and the body as a whole. Special attention is paid to the concept of ecological niches of skin, their peculiarities and unique microbial composition. The role of microbiomal abnormalities in the development of a number of chronic inflammatory skin diseases, including atopic dermatitis, psoriasis and acne, was also analyzed.

Keywords: microbiome, skin, virome, atopic dermatitis, psoriasis, probiotics, lysates, children

For citation: Zakharova I.N., Kas'yanova A.N. Skin microbiome: what is known today? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):168-176. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-168-176.

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

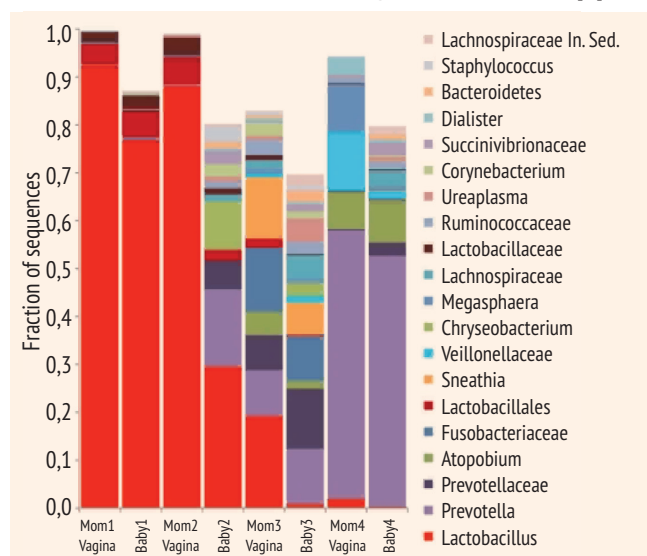
ВВЕДЕНИЕ

Состав микробиома кожи разнообразен и включает бактерии, вирусы, грибы и паразиты. Однако на сегодняшний день наиболее изучен состав бактериальной составляющей микробиома кожи. Бактериальные клетки значительно превосходят по численности клетки человека: по оценкам, в среднем в организме человека весом 70 кг присутствует $3,8 \times 10^{13}$ бактериальных клеток [1]. Подавляющую часть всего микробного фонда в организме человека представляют микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт, а точнее, кишечник. Кожа является вторым органом по численности микроорганизмов, при этом показано что плотность микробиома кожи составляет 1 млн бактерий на 1 см^2 кожного покрова [1, 2].

Уже после рождения начинается интенсивная колонизация кожи новорожденного, при этом важное влияние на скорость формирования и состав микробиома кожи оказывает способ родоразрешения [3].

Логично, что кожа младенцев, родившихся вагинально, колонизирована микроорганизмами, образующими микробиом влагалища их матери, в то время как у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, кожный микробиом идентичен кожному микробиому матери. Так, в исследовании, проведенном в 2010 г. M.G. Dominguez-Bello et al., показано, что у детей, родившихся естественным путем, бактериальные сообщества соответствовали микробиоте влагалища их матери, в которой доминируют *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia* spp., *Corynebacterium* и *Propionibacterium* spp. (рис. 1) [3].

- **Рисунок 1.** Состав микробиома влагалища женщин и микробиома кожи их младенцев, родившихся вагинально [3]
 ● **Figure 1.** Composition of the vaginal microbiome of women and the skin microbiome of their vaginally born babies [3]



Ранние бактериальные сообщества кожи имеют низкое родовое разнообразие и не отличаются по своему составу в определенных участках кожи младенца. Однако под действием различных факторов внешней среды

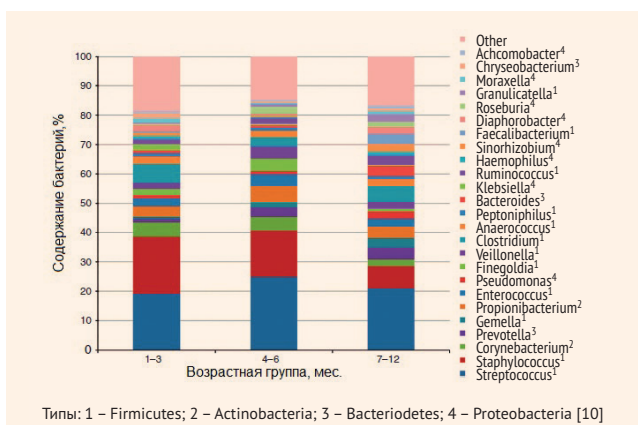
плотность и разнообразие бактериальных сообществ увеличиваются. Постепенно появляются и топографические различия в составе микробиоты кожи за счет разницы как в строении различных участков кожи, так и во влажности, pH, активности сальных желез [4–6].

В исследовании M. Rammi et al., проведенном в 2017 г., продемонстрирован состав микробиоты кожи новорожденных [7]. Исследователи продемонстрировали, что наибольшее число микроорганизмов кожи новорожденных детей, вне зависимости от срока гестации, принадлежало типам *Firmicutes* (40%) и *Bacteroidetes* (39%), затем следовали *Proteobacteria* (11%) и *Actinobacteria* (7%). При этом авторы показали различия в составе микробиоты кожи доношенных и недоношенных младенцев. Так, на коже недоношенных присутствовало относительно большее количество бактерий типа *Firmicutes*, при этом преобладающими родами являлись *Staphylococcus* (тип *Firmicutes*); далее следовали *Flavobacterium* и *Sphingobacterium*, относящиеся к типу *Bacteroidetes*, и *Brevundimonas* типа *Proteobacteria*. Также в составе микробиоты кожи недоношенных новорожденных было относительно большее содержание бактерий родов *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Prevotella* по сравнению с *Brevundimonas*, *Flavobacterium* и *Sphingobacterium* микробиоты кожи доношенных младенцев [7].

Наивный микробиом кожи младенца достаточно быстро созревает [8, 9]. На рисунке 2 представлена динамика состава микробиома кожи детей на первом году жизни [10].

Известные факторы, влияющие на состав кожной микробиоты, включают местную анатомию кожи, температуру, плотность волосяного фолликула, содержание липидов, pH, пот и выделение кожного сала [11, 12]. С учетом этого условно выделяются три экологические ниши кожи человека: сухая (например, область гипотенара, ягодицы, предплечье), влажная (подмышечная впадина, кубитальная ямка, ягодичная складка, подколенная ямка и т. д.) и сальная (глабелла – участок между бровями, затылок, верхняя часть груди, спина и т. д.) [11].

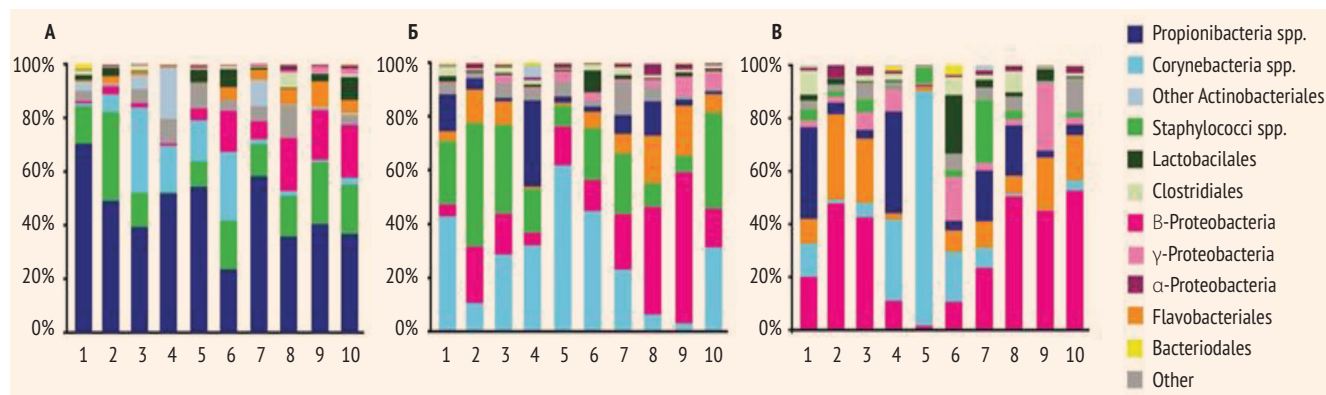
- **Рисунок 2.** Наиболее распространенные роды бактерий на коже детей первого года жизни
 ● **Figure 2.** Most common birth of bacteria on the skin of children in their first year of life



Типы: 1 – Firmicutes; 2 – Actinobacteria; 3 – Bacteroidetes; 4 – Proteobacteria [10]

● **Рисунок 3.** Микробиом трех экологических ниш кожи: А – сальная; Б – влажная; В – сухая [11]

● **Figure 3.** Microbiome of three ecological skin niches: A – oily; B – moist; C – dry [11]



В исследовании Е.А. Grice et al., проведенном в 2009 г., продемонстрировано разнообразие состава микробиома различных экологических ниш кожи (рис. 3) [11]. В сальных участках преобладали виды *Propionibacteria* и *Staphylococci* (рис. 3А). Виды *Corynebacteria* преобладали во влажных местах, хотя также были распространены виды *Staphylococci* (рис. 3Б). Смешанная популяция бактерий располагалась в сухих местах с большей распростра-

ненностью *β-Proteobacteria* и *Flavobacteriales* (рис. 3В). Все эти наблюдения были достоверно значимыми ($p < 0,05$).

В другом исследовании, проведенном Е.А. Grice et al. в 2011 г., было продемонстрировано более полное представление о разнообразии микробиома различных участков поверхности кожи (рис. 4) [12].

Присущие микробиому кожи взрослого человека топографические различия не характерны для кожи новорожденного ребенка, они появляются лишь через 1–3 мес. после рождения (рис. 5) [3, 10].

Микробиота **кожи рук** у детей в основном представлена родами *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium*, **кожи лба** – родами *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium*. Наряду с родами *Streptococcus* и *Staphylococcus* преобладающими бактериями **на коже ягодиц** также были *Clostridium*, *Runinococcus* и *Finogoldia*. Ранняя колонизация кожи области ягодиц *Clostridium* и другими кишечными и/или анаэробными бактериями, вероятно, может быть обусловлена близким расположением к желудочно-кишечному тракту и фактом наличия подгузника, что может изменять pH и водоудерживающую функцию кожи [10].

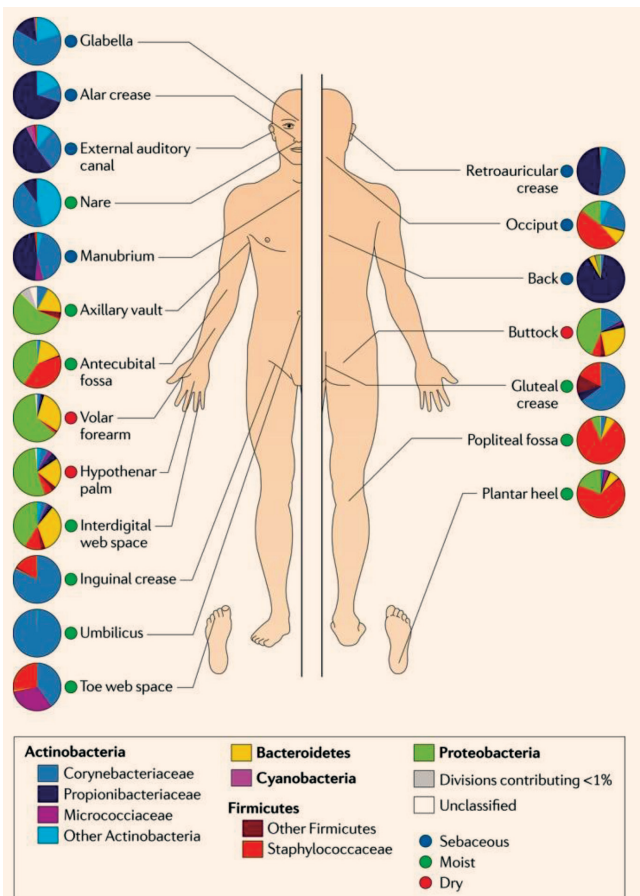
В период полового созревания, с увеличением производства кожного сала, наблюдается расширение состава липофильных микробных колонизаторов кожи – таких родов, как *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и грибов типа *Malassezia* [13, 14].

В целом подавляющее большинство бактерий кожи представлено четырьмя типами: *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Тем не менее тысячи различных родов и видов были определены в каждом типе [2, 6, 15].

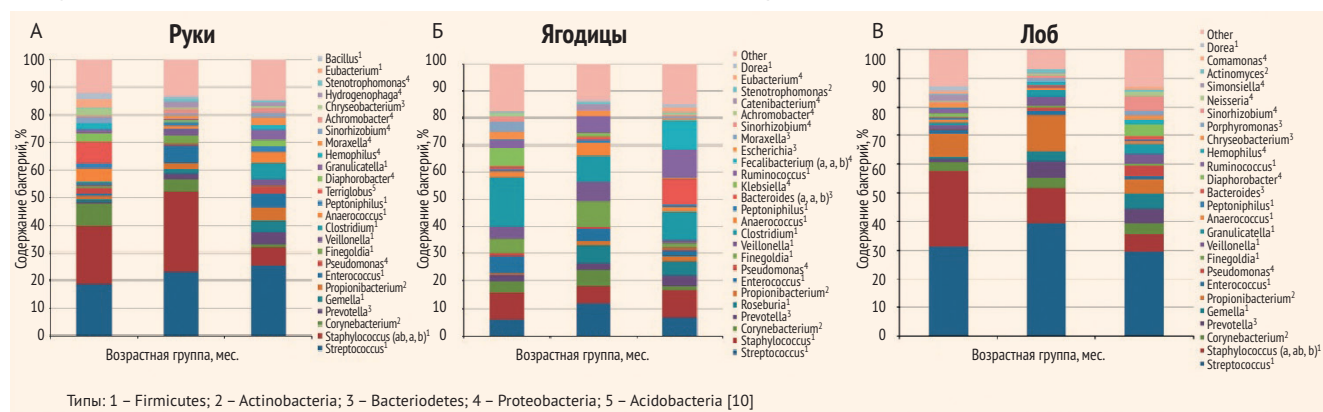
До недавнего времени считалось, что бактерии живут только на поверхности кожи и в естественных участках ее углубления, таких как волосные фолликулы. Однако недавние исследования показали, что бактерии могут быть найдены и в более глубоких слоях, включая дерму и подкожный жировой слой, которые ранее считались абсолютно стерильными [16, 17]. Так, T. Nakatsuji et al. в 2013 г. опубликовали данные, которые показали присутствие микроорганизмов не только в поверхностных слоях кожи, но и в дерме и подкожной жировой клетчатке (рис. 6) [16]. Анализируя состав микробиома биоптатов кожи добро-

● **Рисунок 4.** Микробиом различных участков поверхности кожи [12]

● **Figure 4.** Microbiome of different skin surface areas [12]



● **Рисунок 5.** Микробиота кожи детей первого года жизни в зависимости от локализации
 ● **Figure 5.** Skin microbiota of children in their first year of life, depending on localization



вольцев методом пиросеквенирования, авторы обнаружили большое микробное разнообразие в ее подкожных слоях. Микробная ДНК во всех отделах кожи представлена в основном микробами типа *Proteobacteria* с пропорционально меньшим участием других типов, таких как *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*.

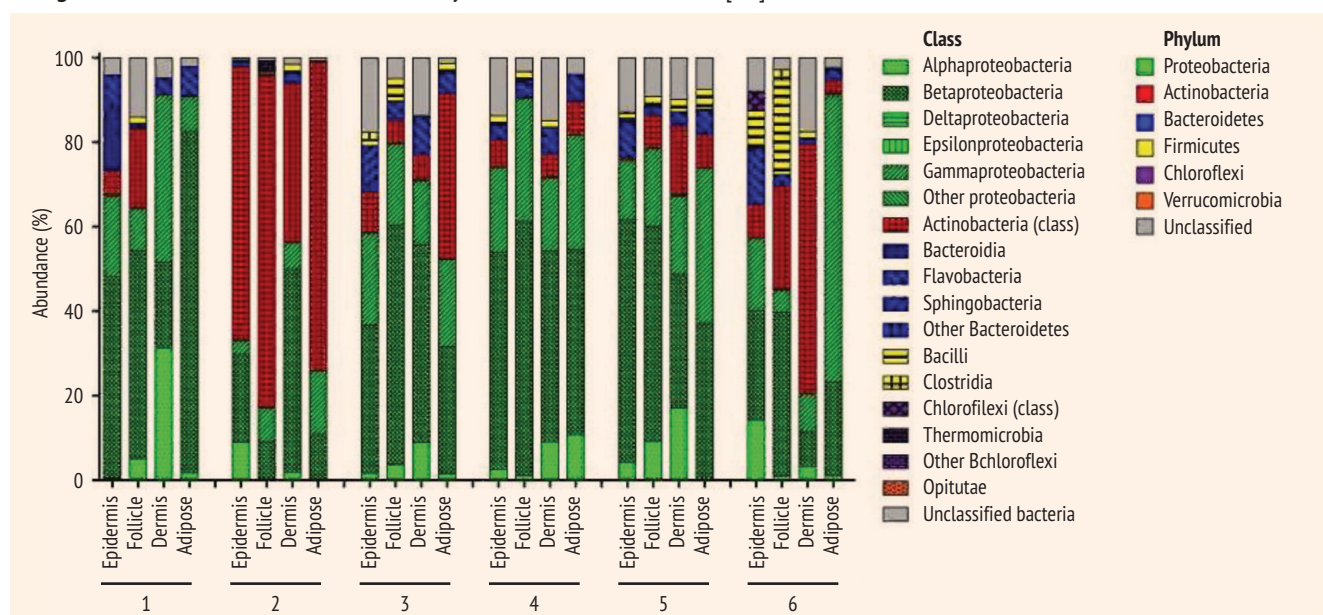
Результаты данного исследования показали, что микробы находятся не только на коже, но и распространяются внутрь дермы, что обеспечивает физический контакт между бактериями и различными клетками организма под базальной мембраной.

Грибы – еще одна важная группа микроорганизмов, населяющих кожу. Совокупность грибов кожи образует микобиом. Исследования показывают, что преобладающими грибами кожи являются виды *Malassezia*, липофильные дрожжи, населяющие в основном сальные участки кожи. Так же как и бактериям, грибам присуще топографическое различие. Так, например, на стопах при-

сутствует относительно большое число грибов родов *Aspergillus*, *Cryptococcus* и *Candida*, при этом они признаны частью нормального микробиома данной локализации [18]. Но в целом количество грибов на коже человека минимально [18]. Однако грибковые микроорганизмы чаще остальных бывают вовлечены в дерматологические заболевания. Проблемы, которые существуют в настоящее время при изучении микобиома, включают относительно низкую численность грибов, а также ограниченное количество общедоступных эталонных методов изучения грибкового разнообразия по сравнению с таковыми для бактерий.

Кожный виром является еще одной областью активных исследований. Вирусы, идентифицированные до настоящего времени на коже, включают бактериофаги, папилломавирусы человека и полиомавирус клеток Меркеля [19–21]. В отличие от бактерий и грибов, распространение вирусов специфично для определенного

● **Рисунок 6.** Микробиом различных слоев кожи и подкожной жировой клетчатки [16]
 ● **Figure 6.** Microbiome of different skin layers and subcutaneous fat [16]



человека, а не для анатомической ниши [18]. Исследования кожного виroma человека также затруднительны, поскольку вирусные геномы малы по сравнению с бактериальными, грибковыми и паразитными геномами, и последовательности, составляющие вирусные геномы, могут быть перегружены всеми остальными, более крупными, обнаруживаемыми в образцах кожи человека [22].

РОЛЬ ЗДОРОВОГО МИКРОБИОМА КОЖИ

Кожный барьер и микробиота действуют как щит, который защищает организм от внешних воздействий. Существует сбалансированное взаимодействие между хозяином и резидентными и/или временными бактериальными популяциями. На этот баланс постоянно влияют внутренние (хозяин) и внешние (окружающая среда) факторы, которые изменяют состав сообществ микроорганизмов кожи и барьерную функцию кожи хозяина [23].

Патобиология или генетически обусловленные изменения в свойствах рогового слоя могут привести к дисбиозу, который изменяет обилие и разнообразие комменсальных видов, что нарушает барьерную функцию кожи и усугубляет хронические кожные заболевания, такие как атопический дерматит и псориаз [24–28] или угри [29–31]. Например, *Staphylococcus epidermidis* является комменсалом кожи, но может становиться патогенным микроорганизмом у лиц с ослабленным иммунитетом [32]. *Staphylococcus aureus* был идентифицирован как резидентный микроб кожи [33], но он также является важным патогеном при чрезмерной колонизации кожи [34]. *Propionibacterium acnes* способствует тому, что кожа приобретает свойства, неблагоприятные для обитания таких патогенных микроорганизмов, как *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*, но в то же время способствует росту менее вирулентных штаммов *Staphylococci*, таких как *S. epidermis* и *Corynebacteria* [8, 35].

Как и любой другой микробиом организма человека, микробиом кожи взаимодействует с различными компонентами иммунной системы. Клетки кожи хозяина постоянно контактируют с микроорганизмами, населяющими эпидермис и дерму, через рецепторы распознавания образов. Иммунная система дифференцирует комменсальные и патогенные микроорганизмы [26, 37].

Роль комменсальных микроорганизмов существенна. Например, *P. acnes* и *S. epidermidis* предотвращают рост патогенных микроорганизмов и поддерживают стабильность резидентного кожного сообщества. Оба играют роль в контроле роста патогенов, таких как *S. pyogenes* или *S. aureus*. Было также показано, что *P. acnes* уменьшает рост метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) [38]. Оба продуцируют различные антимикробные молекулы: *P. acnes* высвобождает жирные кислоты из липидов кожного сала, которые замедляют рост бактерий на поверхности кожи и способствуют росту липофильных веществ [35, 38, 39], в то время как *S. epidermidis* увеличивает продукцию антимикробных пептидов (АМП) человека. Эти АМП являются важными коммуникационными сигналами между врожденной иммунной системой хозяина и микробиотой [40].

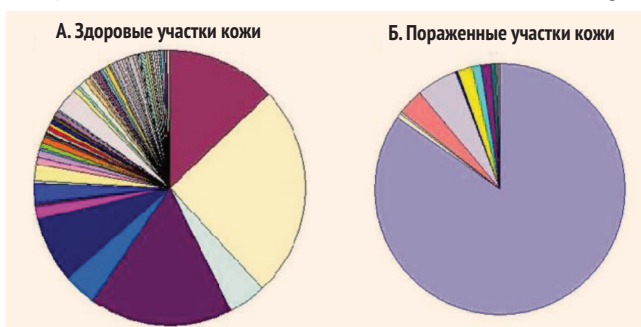
Кожные микроорганизмы способны влиять на клетки организма хозяина, тем самым способствуя формированию иммунного ответа. Было показано, что *S. epidermis* индуцирует синтез АМП, таких как β -дефензины 2 и 3, повышая иммунитет хозяина к *S. aureus*, активирует анти-вирусный иммунитет, опосредованный тучными клетками, подавляет неконтролируемые воспалительные реакции во время заживления ран, стимулирует производство АМП кожи и созревание Т-клеток кожи [41, 42]. Таким образом, комменсальные микроорганизмы работают в сотрудничестве с иммунной системой организма [43–45]. Кроме того, микробиом может представлять собой своего рода фильтр для окружающей среды, т. к. большинство агентов, контактирующих с кожей и/или проникающих через нее, также контактируют с микробиотой.

МИКРОБИОМ КОЖИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В исследованиях демонстрируется роль уменьшения разнообразия состава микробиома в развитии ряда дерматологических заболеваний. В исследовании A. Salava et al., проведенном в 2014 г., показано, что разнообразие микробиома на пораженных участках кожи при атопическом дерматите более скудное по сравнению с непораженными участками кожи (рис. 7) [46].

В целом показано, что изменение состава микробиома кожи при атопическом дерматите выражается в большей степени увеличением численности *S. aureus* и *S. epidermidis* [47, 48]. В зависимости от методов, использованных для выявления *S. aureus*, у 30–100% пациентов с атопическим дерматитом обнаруживается *S. aureus*, который является одним из наиболее влиятельных факторов в патогенезе этого заболевания [9, 11]. *S. aureus* усугубляет воспаление кожи и аллергические реакции путем отклонения как адаптивных, так и врожденных иммунных реакций через множество механизмов [49]. *S. aureus* из кожи субъектов с атопическим дерматитом выделяет стафилококковый энтеротоксин В, который действует как суперантиген и обуславливает воспаление, вызывая неконтролируемую активацию лимфоцитов и макрофагов [50]. Феноластворимый модулин *S. aureus* стимулирует продукцию IL-36a и IL-1a в кератиноцитах, которые, в свою очередь, индуцируют продукцию

- **Рисунок 7.** Разнообразие микробиоты кожи при атопическом дерматите [46]
- **Figure 7.** Diversity of skin microbiota in atopic dermatitis [46]



IL-17 Т-лимфоцитами, врожденными лимфоидными клетками типа 3 и CD4+ Т-клетками, а также усиливают рекрутирование нейтрофилов [51, 52]. *S. aureus* также индуцирует выработку тимусного стромального лимфопоэтина и стимулирует дегрануляцию тучных клеток с помощью TLR2-зависимого механизма. Кроме того, *S. aureus* нарушает протеолитический баланс в коже, продуцируя различные внеклеточные протеазы и увеличение продукции сериновых протеаз кератиноцитами и металлопротеазами в дермальных фибробластах, которые могут далее разрушать кожный барьер [53]. Показано, что колонизация штаммами *S. aureus*, выделенными от пациентов с тяжелой формой atopического дерматита, вызывает большее воспаление кожи у мышей, чем штаммами, выделенными от пациентов с менее тяжелыми формами [48].

Еще одним хроническим заболеванием кожи является псориаз. В исследовании A. Fahlen (2012) продемонстрированы различия между микробиомом биоптатов кожи 12 лиц группы контроля и 10 пациентов с псориазом (рис. 8) [54]. Авторы показали, что в группе пациентов с псориазом число *Streptococcus* кожи было выше (32%) по сравнению с таковым кожи здоровых людей (26%), но в то же время в здоровой коже было больше *Staphylococcus* (16% и 5% соответственно). Соотношение *Streptococcus/Propionibacteria* было очень высоким в группе псориаза (15,7:1) по

сравнению с контрольной группой (3,3:1); эта разница была, вероятно, связана с относительным снижением количества *Propionibacteria* у пациентов с псориазом.

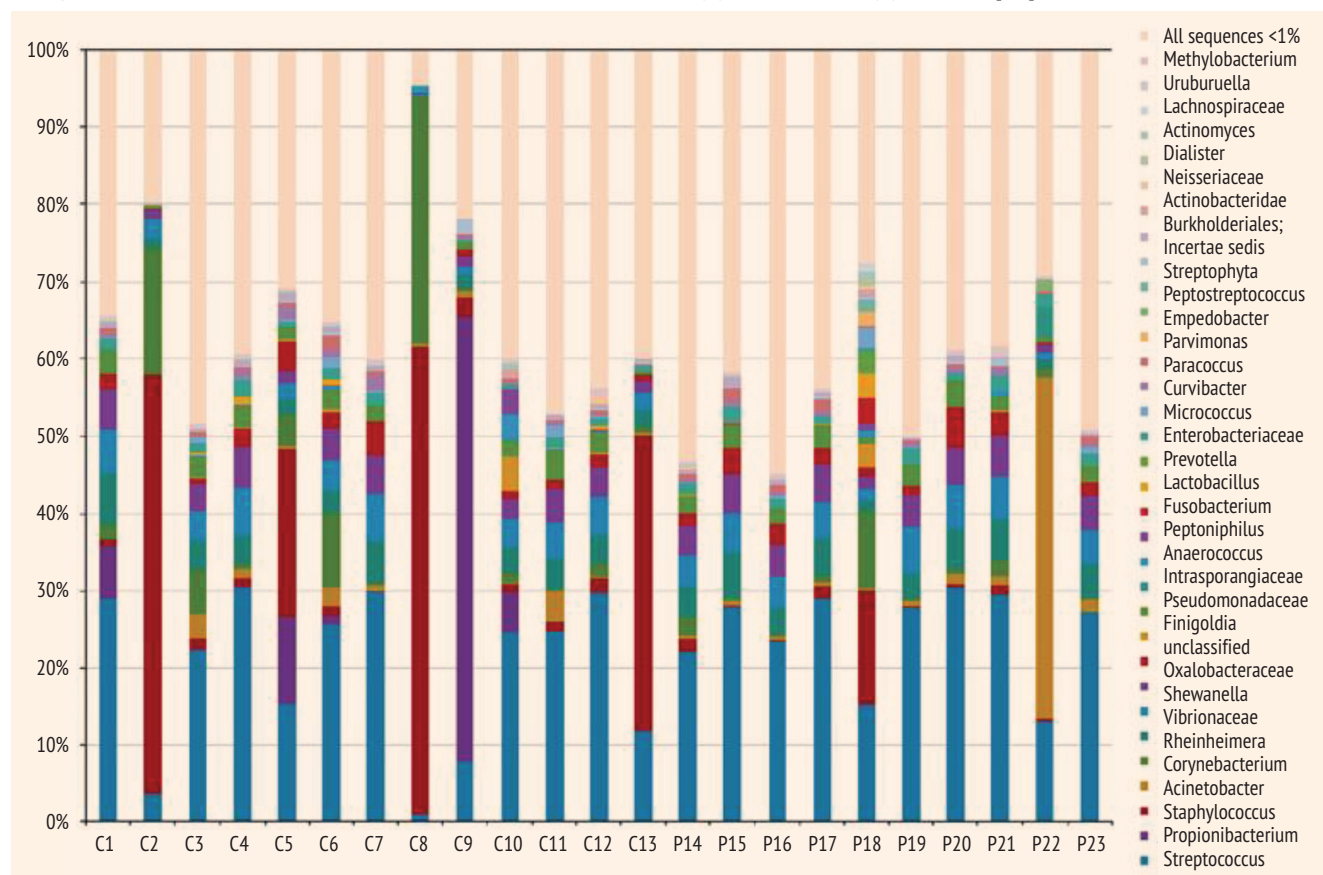
Грибки, особенно *Malassezia*, также были вовлечены в псориаз. Повышенное количество вида *Malassezia* отмечено в псориатических бляшках на коже головы по сравнению с нормальной окружающей кожей [55].

На сегодняшний день изучается роль изменения состава микробиоты кожи в развитии угревой болезни. Так, считается, что ведущим фактором в появлении угрей является увеличение численности микроорганизма *Propionibacterium acnes* [56, 57]. Обилие *P. acnes* варьируется с возрастом – крайне низкая численность колоний наблюдается у детей до начала полового созревания, но постепенно она увеличивается с возрастом, достигая пика в подростковом возрасте, а затем уменьшается у людей старше 50 лет [57].

Показано, что *P. acnes* является достаточно распространенным микроорганизмом на поверхности кожи людей и в основном выступает в роли комменсала [57], но в то же время некоторые его штаммы являются патогенными [55, 57]. В частности, показана роль увеличения численности *P. acnes* типа 1А в развитии угревой болезни [6]. Эта бактериальная группа характеризуется большим воспалительным потенциалом и наличием генов, влияющих на бактериальную адгезию [6, 18].

● **Рисунок 8.** Сравнительный состав микробиома кожи здоровых людей (С) и пациентов с псориазом (Р) [54]

● **Figure 8.** Comparative composition of healthy skin microbiomes (C) and psoriasis (P) patients [54]



В связи с появлением все большего количества новых знаний о влиянии микробиома организма человека на его здоровье активно обсуждается эффективность пробиотических препаратов в лечении ряда заболеваний, обусловленных нарушением состава здорового микробиома. На сегодняшний день таких исследований немного, тем не менее описаны клинические примеры достижения положительного эффекта в лечении тяжелых форм атопического дерматита у детей с помощью пробиотика, содержащего в составе штаммы бактерий *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus paracasei* LPC-37 [58].

Другим перспективным направлением лечения хронических воспалительных заболеваний является использование лизатов бактерий. Наиболее изученным в этом отношении является средство LIPIKAR BAUME AP+ – липидовосстанавливающий бальзам для очень сухой чувствительной кожи, склонной к раздражению и зуду, а также к атопии и аллергическим реакциям. Препарат отличается от остальных эмоленов не только качественным, сбалансированным составом, направленным на восстановление кожного барьера, но и инновационной разработкой, способствующей нормализации микробиоты кожи больных атопическим дерматитом. В состав препарата входит эксклюзивный запатентованный активный компонент Aqua Posae Filiformis, лизат грамотрицательных бактерий *Vitreoscilla filiformis*, выращенных в термальной воде La Roche-Posay. Впервые эту бактерию выделили в ноябре 1942 г. из неочищенной культуры, взятой из пруда Кембриджского ботанического сада. В 1951 г. Эрнст Прингсхайм опубликовал статью, где подробно описал свойства семейства бактерий *Vitreoscillaceae*, которые встречаются в термальных источниках [59]. В экспериментальных исследованиях было показано, что компоненты биомассы непатогенных бактерий *Vitreoscilla filiformis* (VF), встречающихся в таких источниках, стимулируют механизмы противомикробной защиты посредством увеличения экспрессии генов, кодирующих биомаркеры врожденной защитной функции кожи: супероксиддисмутазы-2, противомикробных пептидов, бетадефензина-2 и белка S100A7 [60], используются в лечении таких хронических дерматологических заболеваний, как атопический дерматит.

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного перспективного клинического исследования с участием 75 добровольцев (56 женщин, 19 мужчин) с атопическим дерматитом средней степени тяжести группа исследователей из Тюбингенского университета (Германия) изучила эффект нанесения крема в сочетании с 5-процентным лизатом бактерии VF 2 р/сут. В сравнении с плацебо лечение кремом с 5-процентным лизатом VF в течение 4 нед. значительно улучшило состояние кожи и симптомы атопического дерматита: существенно сократились его симптомы (по системе SCORAD), включая интенсивность зуда, бессонницу и колонизацию бактерий. Исследование показывает, что нанесение непатогенного лизата бактерий (представляющего собой нечто среднее между средством против острого воспаления и классическими смягчающими кремами) на кожу может оказывать благоприятное воздействие, регулируя иммунные реакции кожи и облегчая воспаление, связанное с атопическим дерматитом. Это может предотвратить вспышки атопического дерматита и новые поражения или вылечить обострение на ранней стадии [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные представления о формировании и составе микробиома кожи могут внести существенные изменения в понимание патогенетических механизмов ряда инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний кожи. Доказано, что снижение микробного разнообразия и возрастание численности патогенных микроорганизмов способствуют развитию различных острых и хронических заболеваний кожи. Понимание роли комменсальных микроорганизмов и изучение влияния факторов, приводящих к ухудшению количественного и качественного состава микробиома кожи, должно способствовать формированию в сознании врачей и населения изменений в отношении роли микроорганизмов в обеспечении здоровья и снижению неоправданного использования антисептических и антибактериальных препаратов в популяции.



Поступила / Received 19.09.2019
Отрецензирована / Review 10.10.2019
Принята в печать / Accepted 15.10.2019

Список литературы / References

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
2. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard G.G., Blakesley R.W., Wolfsberg T.G., Turner M.L., Segre J.A. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043-1050. doi: 10.1101/gr.075549.107.
3. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971-11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
4. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatias G.N., Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2026-2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
5. Giacomoni P.U., Mammon T., Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci.* 2009;55(3):144-149. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.001.
6. Sander M.A., Sander M.S., Isaac-Renton J.L., Croxson M.A. The Cutaneous Microbiome: Implications for Dermatology Practice. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4):436-441. doi: 10.1177/1203475419839939.
7. Pammi M., O'Brien J.L., Ajami N.J., Wong M.C., Versalovic J., Petrosino J.F. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176669. doi: 10.1371/journal.pone.0176669.
8. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(9):244-253. doi: 10.1038/nrmicro2537.
9. Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(29):2927-2932. doi: 10.1073/pnas.0607077104.
10. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatias G.N., Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.*

- 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
11. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C.; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard G.G., Blakesley R.W., Murray P.R., Green E.D., Turner M.L., Segre J.A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700.
 12. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–1697. doi: 10.1126/science.1177486.
 13. Jo J.H., Kennedy E.A., Kong H.H. Topographical and physiological differences of the skin microbiome in health and disease. *Virulence*. 2017;8(3):324–333. doi: 10.1080/21505594.2016.1249093.
 14. Jo J.H., Deming C., Kennedy E.A., Conlan S., Polley E.C., Ng W.I.; NISC Comparative Sequencing Program, Segre J.A., Kong H.H. Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2356–2363. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.130.
 15. Fierer N., Hamady M., Lauber C.L., Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(46):17994–17999. doi: 10.1073/pnas.0807920105.
 16. Nakatsuji T., Chiang H.I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4(4):1431. doi: 10.1038/ncomms2441.
 17. Prast-Nielsen S., Tobin A.M., Adamzik K., Powles A., Hugerth L.W., Sweeney C., Kirby B., Engstrand L., Fry L. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies. *Br J Dermatol*. 2019;28. doi: 10.1111/bjd.17691.
 18. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
 19. Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., Dereure O., Cheval J., Gouilh M.A., Pariente K., Segondy M., Burguière A., Manuguerra J.-C., Caro V., Eloit M. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One*. 2012;7(6):e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499.
 20. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Kong H.H., Segre J.A. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786.
 21. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Zhou Y., Sodergren E., Storch G.A., Weinstock G.M. Metagenomic analysis of doublestranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol*. 2014;12(7):71. doi: 10.1186/s12915-014-0071-7.
 22. Grice E.A. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res*. 2015;25(10):1514–1520. doi: 10.1101/gr.191320.115.
 23. Dréno B., Aravitskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez V.M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2038–2047. doi: 10.1111/jdv.13965.
 24. Tomi N.S., Kränke B., Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):67–72. doi: 10.1016/j.jaad.2005.02.034.
 25. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(4):33. doi: 10.1186/2045-7022-4-33.
 26. Sanchez D.A., Nosanchuk J.D., Friedman A.J. The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? *J Drugs Dermatol*. 2015;14(1):127–130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25689807>.
 27. Seite S., Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8(4):479–483. doi: 10.2147/CCID.S91521.
 28. Williams M.R., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15:65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
 29. Zeeuwen P.L., Kleerebezem M., Timmerman H.M., Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):514–520. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb.
 30. Nakatsuji T., Chiang H.I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4(4):1431. doi: 10.1038/ncomms2441.
 31. Weirich L.S., Dixit S., Farrer A.G., Cooper A.J. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol*. 2015;55(6):268–274. doi: 10.1111/ajd.12253.
 32. Otto M. Staphylococcus epidermidis—the ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(7):555–567. doi: 10.1038/nrmicro2182.
 33. Wang Y., Kuo S., Shu M., Yu J., Huang S., Dai A., Richard L.T., Huang G.C.-M. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(4):411–424. doi: 10.1007/s00253-013-5394-8.
 34. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417.
 35. Ladizinski B., McLean R., Lee K.C., Elperin D.J., Eron L. The human skin microbiome. *Int J Dermatol*. 2014;53(11):1177–1179. doi: 10.1111/ijd.12609.
 36. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol*. 2013;25(5):370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005.
 37. Holmes A.D., Waite K.A., Chen M.C., Palaniswamy K., Wiser T.H., Draelos Z.D., Rafal E.S., Werschler W.P., Harvey A.E. Dermatological adverse events associated with topical bromonidine gel 0.33% in subjects with erythema of rosacea: a retrospective review of clinical studies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(8):29–35.
 38. Shu M., Wang Y., Yu J., Kuo S., Coda A., Jiang Y., Gallo R.L., Huang C.M. Fermentation of Propionibacterium acnes, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e55380. doi: 10.1371/journal.pone.0055380.
 39. Christensen G.J., Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes*. 2014;5(5):201–215. doi: 10.3920/BM2012.0062.
 40. Kostic A.D., Howitt M.R., Garrett W.S. Exploring host–microbiota interactions in animal models and humans. *Genes Dev*. 2013;27(7):701–718. doi: 10.1101/gad.212522.112.
 41. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., MacLeod D.T., Leichte A., Ryan A.F., Di Nardo A., Gallo R.L. Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol*. 2010;130(12):2211–2221. doi: 10.1038/jid.2010.123.
 42. Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J Immunol*. 2012;189(15):1551–1558. doi: 10.4049/jimmunol.1200471.
 43. Gallo R.L., Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(12):1974–1980. doi: 10.1038/jid.2011.182.
 44. Lai Y., Di Nardo A., Nakatsuji T., Leichte A., Yang Y., Cogen A.L., Wu Z.R., Hooper L.V., Schmidt R.R., von Aulock S., Radek K.A., Huang C.M., Ryan A.F., Gallo R.L. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*. 2009;15(11):1377–1382. doi: 10.1038/nm.2062.
 45. Cogen A.L., Yamasaki K., Sanchez K.M., Dorschner R.A., Lai Y., MacLeod D.T., Torpey J.W., Otto M., Nizet V., Kim J.E., Gallo R.L. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from Staphylococcus epidermidis, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(1):192–200. doi: 10.1038/jid.2009.243.
 46. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(4):33. doi: 10.1186/2045-7022-4-33.
 47. Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A., Nomikos E., Polley E.C., Komarow H.D., NISC Comparative Sequence Program, Murray P.R., Turner M.L., Segre J.A. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.
 48. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Weng-lan Ng, Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017; 9(397). doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
 49. Nakatsuji T., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):263–269. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.003.
 50. Spaulding A.R., Salgado-Pabon W., Kohler P.L., Horswill A.R., Leung D.Y., Schlievert P.M. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):422–447. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
 51. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y., Oguma R., Wakabayashi S., Nygaard T., Saijo S., Inohara N., Otto M., Matsue H., Núñez G., Nakamura Y. Staphylococcus aureus Virulent PSMalpha Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(6):667–677. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008.
 52. Liu H., Archer N.K., Dillen C.A., Wang Y., Ashbaugh A.G., Ortines R.V., Kao T., Lee S.K., Cai S.S., Miller R.J., Marchitto M.C., Zhang E., Riggins D.P., Plaut R.D., Stibitz S., Geha R., Miller L.S. Staphylococcus aureus Epicutaneous Exposure Drives Skin Inflammation via IL-36-Mediated T Cell Responses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(6):653–666 e655. doi: 10.1016/j.chom.2017.
 53. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbanc A.F., Gallo R.L. Staphylococcus aureus Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):377–384. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.008.
 54. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., Powles A., Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(1):15–22. doi: 10.1007/s00403-011-1189-x.
 55. Gomez-Moyano E., Crespo-Erchiga V., Martínez-Pilar L., Godoy Diaz D., Martínez-García S., Lova

- Navarro M., Vera Casaño A. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med.* 2014;24(2):87-92. doi:10.1016/j.mycmed.2013.10.007.
56. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H., Nguyen L., Du C., Liu M., Elashoff D., Erfe M.C., Loncaric A., Kim J., Modlin R.L., Miller J.F., Sodergren E., Craft N., Weinstock G.M., Li H. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2152-2160. doi: 10.1038/jid.2013.21.
57. Xu H., Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):335-344. doi: 10.1007/s40257-018-00417-3.
58. Lise M., Mayer I., Silveira M. Use of probiotics in atopic dermatitis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018;64(11):997-1001. doi: 10.1590/1806-9282.64.11.997.
59. Pringsheim E.G. The Vitreoscillaceae: a family of colorless, gliding, filamentous organisms. *J Gen Microbiol.* 1951;5:124-149. doi: 10.1099/00221287-5-1-124.
60. Mahe Y.F., Perez M.-J., Tacheau C., Fanchon C., Martin R., Rousset F., Seite S. A new Vitreoscilla filiformis extract grown on spa water enriched medium activates endogenous cutaneous anti-oxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:191-196. doi: 10.2147/CCID.S47324.
61. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E., Volz T., Bastien P., Martin R., Röcken M., Breton L., Biedermann T. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1357-1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Касьянова Анна Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Anna N. Kas'yanova, Assistant of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia

Возможности симптоматической терапии аллергического ринита у детей

Д.А. Тулупов✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Е.П. Карпова, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В данной статье представлен обзор современных взглядов на проблему аллергического ринита у детей. Освещены современные данные об эпидемиологии аллергического ринита и основных коморбидных состояниях. Коротко раскрыт вопрос о маршрутизации пациента с подозрением на аллергический ринит и основные направления в лечении данного заболевания. На основании данных последних согласительных документов оценена роль различных средств медикаментозной терапии аллергического ринита: антигистаминных препаратов первого и второго поколения, интраназальных глюкокортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток. Более подробно оценены возможности терапии симптоматической назальной обструкции при аллергическом рините с помощью назальных сосудосуживающих препаратов (деконгестантов). Представлены основы фармакокинетики и фармакодинамики деконгестантов, а также данные клинического исследования, продемонстрировавшего эффективность и безопасность использования комбинированного препарата фенилэфрина и диметиндена малеата в симптоматической терапии аллергического ринита у детей. На основе изложенного материала сделано заключение, что своевременная диагностика и дальнейшее ведение пациентов с аллергическим ринитом согласно принципам, отраженным в современных клинических рекомендациях, в большинстве случаев позволяют эффективно контролировать течение заболевания, поддерживая качество жизни пациентов на высоком уровне.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, назальные сосудосуживающие препараты

Для цитирования: Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Возможности симптоматической терапии аллергического ринита у детей. *Медицинский совет*. 2019;(17):179-185. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-179-185.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of symptomatic treatment of allergic rhinitis in children

Denis A. Tulupov✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Abstract

This article presents an overview of current views on the problem of allergic rhinitis in children. Modern data on the epidemiology of allergic rhinitis and basic comorbid conditions are covered. The issue of patient routing with suspicion of allergic rhinitis and the main directions in the treatment of this disease is briefly discussed. On the basis of the data of the latest consensus papers, the role of various medication therapy for allergic rhinitis has been evaluated: first and second generation antihistamines, intranasal glucocorticosteroids, leukotriene receptor antagonists, and mast cell membrane stabilizers. Possibilities of symptomatic nasal obstruction therapy in case of allergic rhinitis with the help of nasal vasoconstrictor drugs (decongestants) have been assessed in more detail. The basics of pharmacokinetics and pharmacodynamics of decongestants are presented, as well as the data of a clinical study demonstrating the efficacy and safety of the combined preparation of phenylephrine and dimethindene maleate in the symptomatic treatment of allergic rhinitis in children. On the basis of the presented material it is concluded that timely diagnosis and further management of patients with allergic rhinitis in accordance with the principles reflected in modern clinical guidelines, in most cases, allow to effectively control the course of the disease, maintaining the quality of life of patients at a high level.

Keywords: allergic rhinitis, children, nasal vasoconstrictor drugs

For citation: Tulupov D.A., E.P. Karpova. Possibilities of symptomatic therapy of allergic rhinitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):179-185. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-179-185.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит является одной из самых распространенных хронических патологий верхнего отдела респираторного тракта как у детей, так и у взрослых.

Клинические проявления аллергического ринита в некоторых странах имеют более 50% населения [1]. В России, в зависимости от региона, распространенность аллергического ринита составляет 10–40% от всей детской популяции [2]. Согласно большинству прогнозов, в ближайшем

будущем будет отмечаться прогрессивный рост заболеваемости аллергическим ринитом [3].

Аллергический ринит – это заболевание, значительно снижающее качество жизни людей и достоверно повышающее риск развития ряда других респираторных патологий. Так, до 40% пациентов с аллергическим ринитом в качестве сопутствующего заболевания имеют астму [1]. У 25% пациентов с аллергическим ринитом выявляются назальные полипы, что в 4–5 раз превышает таковой показатель в общей популяции [4]. Экссудативный средний отит у пациентов с аллергическим ринитом встречается в 16,5% случаев, что приблизительно в 2 раза превышает таковой показатель у пациентов без атопии [5]. Аллергический ринит негативно влияет и на качество жизни в целом, обуславливая появление у людей, страдающих данным заболеванием, таких состояний, как усталость, раздражительность, нервозность и депрессия [6]. У детей и подростков с аллергическим ринитом отмечают существенное нарушение когнитивных способностей [1]. В одном из зарубежных исследований было показано, что дети, страдающие аллергическим ринитом, пропускают до 1,5 млн школьных часов ежегодно [7].

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Основной проблемой аллергического ринита является то, что на сегодняшний день нет способа полного излечения человека от данного заболевания. Без полного устранения контакта с причинным аллергеном, что чаще всего невозможно, лечение данного заболевания позволяет лишь в той или иной степени контролировать проявление симптомов, улучшая качество жизни пациента. В позиционных документах по проблеме аллергического ринита выделяются следующие принципы лечения данного заболевания [1, 8–10]:

- ограничение контакта с патогенетически значимыми аллергенами,
- образование пациента, направленное на понимание характера заболевания и основные направления лечения,
- медикаментозное лечение,
- аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) при отсутствии противопоказаний.

Основным специалистом, определяющим стратегию лечения пациента с аллергическим ринитом, является врач-аллерголог. Только он имеет право на проведение аллергопроб, без которых невозможно подтвердить диагноз аллергического заболевания. Только в компетенции врача-аллерголога находится решение вопроса о проведении АСИТ – метода лечения, в ряде случаев позволяющего достичь длительной толерантности к большинству аллергенов, обеспечив тем самым продолжительную ремиссию в течение заболевания. Составление и реализация образовательных программ, направленных на оптимизацию быта пациента с аллергией для достижения минимального контакта с аллергенами и триггерными факторами, чаще всего осуществляются врачами-аллергологами [10].

Однако, несмотря на ведущую роль аллерголога в лечении пациентов с аллергическим ринитом, крайне сложно добиться оптимального результата без участия врачей общей практики и врачей-оториноларингологов. Большинство пациентов с жалобами на симптомы аллергического ринита обращается в первую очередь к участковому педиатру или терапевту. Учитывая схожесть симптоматики аллергического ринита и риносинуситов, часть пациентов вначале обращается за помощью к оториноларингологу. Кроме того, задачей оториноларинголога является решение вопроса о лечении оториноларингологических осложнений аллергического ринита и определений показаний к хирургическому лечению при наличии сопутствующей патологии. Под хирургическим лечением у пациентов с аллергическим ринитом обычно подразумеваются вмешательства по поводу гипертрофии аденоидов (чаще у детей) и искривления носовой перегородки и/или аномалий строения нижней и средней носовой раковины (чаще у подростков и взрослых), то есть состояний, обуславливающих стойкое, выраженное снижение функции носового дыхания. Нередким показанием к хирургическому лечению как у детей, так и у взрослых является хронический риносинусит с назальными полипами [1, 4].

Медикаментозная терапия при аллергическом рините не является прерогативой какого-то одного специалиста. Как аллерголог, так и врач общей практики или оториноларинголог должны дать пришедшему на прием пациенту с симптомами аллергического ринита рекомендации, которые позволят быстро улучшить его самочувствие.

Особое значение в лечении пациентов с аллергическими ринитами имеет устранение контакта с аллергеном – элиминация причинно-значимых факторов (специфических и неспецифических триггерных). Элиминационные мероприятия позволяют не только снизить клинические проявления заболевания, но и полностью их снять, а порой обеспечить обратное развитие болезни. К сожалению, выявление и устранение аллергена далеко не всегда удается, особенно если у больного поливалентная сенсibilизация. К элиминационным мероприятиям, проводимым при аллергических ринитах, относятся меры по снижению концентрации аллергенов и (при возможности) их устранению.

С целью элиминации аллергена рекомендуется ирригационная терапия, которая включает целую группу различных методов и способов промывания полости носа и орошение различными буферными и солевыми растворами. Орошение полости носа соляными растворами в первую очередь рассматривается как процедура, облегчающая туалет полости носа перед применением топических лекарственных препаратов, что существенно повышает их эффективность. При этом происходит частичная элиминация аллергенов с поверхности слизистой оболочки полости носа, благодаря чему улучшается самочувствие пациентов, особенно с персистирующими формами аллергического ринита [1, 4, 11, 12]. Согласно данным последних исследований, определенные преимущества по сравнению с традиционным применением изотонических растворов имеют слабые гипертони-

ческие соляные растворы (2–3%), регулярное применение которых достоверно улучшает качество жизни пациентов с персистирующим аллергическим ринитом и снижает необходимость в применении других противоаллергических препаратов [12].

Существует достаточно большой перечень групп лекарственных препаратов, используемых в терапии аллергического ринита. При этом с позиции доказательной медицины далеко не все из данных лекарственных средств имеют основания для использования в качестве препаратов выбора. Среди основных групп препаратов, применяемых для лечения аллергических ринитов, представлены: антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, сосудосуживающие препараты (деконгестанты), антихолинергические средства, [1, 2, 9, 11, 12].

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, или антигистаминные препараты (АГП), являются одной из самых старых групп лекарственных препаратов, используемых для лечения аллергического ринита уже более 80 лет. Это первые лекарственные средства, использование которых для лечения аллергологической патологии получило научное обоснование [13, 14]. Существуют как топические (назальные и глазные), так и системные формы АГП. Существующие пероральные формы АГП в клинической практике подразделяют на препараты 1-го и 2-го поколения. В основе этой классификации лежит их способность в терапевтической дозе вызывать седативный эффект. Препараты 1-го поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H₁-гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Являясь конкурентными антагонистами H₁-рецепторов, связываются с гистаминовыми рецепторами, но не вызывают их стимуляции, к тому же их связывание кратковременно и обратимо. Однако сродство данных препаратов к H₁-рецепторам недостаточно высоко, поэтому их необходимо вводить в высоких терапевтических дозах и несколько раз в сутки, что связано с коротким периодом полувыведения. В таких дозах они оказывают блокирующее действие в отношении рецепторов других физиологических медиаторов (холинорецепторов, адренорецепторов, рецепторов серотонина). К тому же при длительном применении этих препаратов происходит снижение терапевтического эффекта. Седативное действие подразумевает не только сонливость, но и влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все АГП 1-го поколения (дифенгидрамин, хлорпирамин, клемастин, мебгидролин, прометазин, диметинден, хифенадин) имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного возраста и взрослых. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на ЦНС в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. Кроме того, АГП 1-го поколения не только блокируют H₁-рецеп-

торы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромускулярных мускариновых рецепторов. Поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту и слизистых оболочек носа, запор, тахикардию. К недостаткам АГП 1-го поколения относится феномен тахифилаксии, требующий смены препарата каждые 7–10 дней [1, 13–15]. Учитывая вышеперечисленные недостатки, согласно современным позиционным документам, АГП 1-го поколения не рекомендованы к применению в схемах терапии аллергического ринита и строго противопоказаны при наличии у пациента бронхиальной астмы [2, 12, 16].

Помимо АГП 1-го поколения, уже более 20 лет широко используются препараты 2-го поколения (лоратадин, цетиризин, эбастин, рупатадин) и активные метаболиты (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) антигистаминных препаратов. Особенности АГП 2-го поколения являются:

- высокая аффинность к H₁-рецепторам;
 - значительная длительность действия (до 24 часов);
 - отсутствие блокады других типов рецепторов;
 - низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах;
 - хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта;
 - отсутствие инактивации препарата пищей;
 - отсутствие тахифилаксии;
 - отсутствие действия на слизистые оболочки, вызывающего их сухость, ухудшение отхождения мокроты [13–15].
- Также в клинических исследованиях доказано уменьшение выраженности всех симптомов аллергического ринита (ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носу) и аллергического конъюнктивита (слезотечение, зуд в глазах) на фоне применения АГП 2-го поколения [16]. Данные клинические свойства позволяют считать АГП 2-го поколения базовой терапией аллергического ринита вне зависимости от степени тяжести [2].

АГП 2-го поколения в зависимости от их фармакокинетики делятся на так называемые препараты-пролекарства (лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол, рупатадин) и активные формы (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин). Препараты-пролекарства, поступая в организм, подвергаются метаболизму, в результате чего образуются промежуточные и конечные метаболиты, которые и блокируют H₁-рецепторы. Метаболизм чаще происходит в печени с помощью системы цитохрома P-450. Вследствие патологии печени или приема препаратов, ингибирующих действие системы цитохрома P-450 (макролидов, азольных противогрибковых препаратов), происходит накопление препарата в повышенной концентрации. Это представляет собой опасность, если у исходного соединения имеются нежелательные побочные свойства. Так, было доказано, что при приеме терфенадина и астемизола может проявляться кардиотоксический эффект, вызывающий нарушения сердечного ритма и приводящий к опасным проявлениям в виде удлинения зубца QT и желудочковой аритмии (синдром веретенообразной тахикардии и синдром пируэта). Из-за зарегистрированных тяжелых

случаев аритмий со смертельными исходами препараты терфенадина и астемизола были запрещены к применению в клинической практике [13–16].

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Более чем 40-летний клинический опыт применения интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС) доказал их высокую эффективность в купировании симптомов аллергического ринита. При этом, имея силу эффекта, сравнимую с системными стероидными препаратами, ИНГКС обладают более высоким профилем безопасности [1, 4, 17]. Однако разные ИНГКС все же отличаются между собой по риску развития нежелательных побочных эффектов. И если местные побочные эффекты (сухость слизистой оболочки полости носа, носовые кровотечения, перфорация носовой перегородки) у всех ИНГКС развиваются с приблизительно одинаковой частотой, то риск развития системных побочных эффектов, зависящий от показателя системной биодоступности, отличается у разных препаратов весьма существенно, особенно при длительном применении. Старые ИНГКС на основе беклометазона, будесонида или триамцинолона, имеющие системную биодоступность от 34 до 46% при длительном применении, нередко подавляли функцию коры надпочечников, что при резкой отмене препарата приводило к регрессу ринологической симптоматики, а в тяжелых случаях к развитию симптомов надпочечниковой недостаточности [17, 18]. В педиатрической практике также было отмечено, что длительное применение «старых» ИНГКС приводило к замедлению роста детей. Препараты «нового» поколения ИНГКС, к которым относят флутиказона пропионат, флутиказона фураат, мометазона фураат и циклесонид, практически лишены вышеупомянутых нежелательных эффектов. Необходимо отметить, что, имея низкую системную биодоступность, препараты нового поколения ИНГКС отличаются высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам, что определяет их высокий клинический эффект в терапии аллергического ринита, как минимум не уступающий препаратам «старого» поколения [17, 18].

ВТОРОСТЕПЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

На определенное звено патогенеза развития аллергической реакции оказывают влияние антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые в России представлены в виде таблетированных форм монтелукаста. Селективно блокируя лейкотриеновые рецепторы, монтелукаст оказывает умеренное влияние на симптомы сезонного и круглогодичного аллергического ринита. При сопутствующей бронхиальной астме включение в схему терапии монтелукаста позволяет, не увеличивая нагрузку глюкокортикостероидами, эффективно контролировать симптомы аллергического ринита [2, 12].

В качестве средств для лечения аллергического ринита в России до недавнего времени были очень популярны

назальные спреи кромоглициевой кислоты. Кромоны стабилизируют мембраны сенсibilизированных тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию и высвобождение из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов, простагландинов и других биологически активных веществ, участвующих в аллергическом воспалении. Однако существенным минусом кромонов является медленное развитие клинического эффекта и риск развития «синдрома отмены». Основной нишей применения кромонов считается профилактика сезонного аллергического ринита, когда назальный спрей кромоглициевой кислоты должен применяться не менее чем за 10 дней до потенциального контакта с аллергеном. Курс продолжают весь период контакта с аллергеном с последующей постепенной отменой препарата. Однако, учитывая данные последних клинических исследований, указывающих на крайне слабый эффект кромонов в отношении симптомов аллергического ринита, целесообразность их применения крайне сомнительна [2, 9, 12].

Для лечения аллергического ринита в России используются антихолинергические препараты, представленные назальным спреем ипратропия бромид в комбинации с ксилометазолином. Результатом интраназального применения ипратропия бромида является значительное уменьшение ринореи при отсутствии влияния на другие симптомы аллергического ринита [12]. Однако зарегистрированная в России назальная форма ипратропия бромида, согласно официальной аннотации препарата, возможна к применению лишь у лиц старше 18 лет.

НАЗАЛЬНЫЕ СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

В силу того, что большинство препаратов базисной терапии не оказывают влияния на отечность слизистой оболочки полости носа или для их действия требуется определенное время, в начале курса лечения назначают α1-адреномиметики (сосудосуживающие препараты, деконгестанты). Назальные сосудосуживающие препараты при аллергическом рините рассматриваются как российскими, так и международными согласительными документами в качестве препаратов симптоматической терапии при выраженной заложенности носа. Кратковременное (не более 7–10 дней) применение назальных деконгестантов для временного облегчения носового дыхания на фоне обострения аллергического ринита или при явлении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом допускается как у детей, так и взрослых [2].

В основе фармакологического механизма действия деконгестантов лежит повышение тонуса кровеносных сосудов полости носа, имеющих богатую симпатическую иннервацию. Кровенаполнение сосудов полости носа и, следовательно, объем проходящей через нее воздушной струи зависят от активности симпатической нервной системы. В физиологических условиях симпатическая импульсация поддерживает определенный уровень констрикции посткапиллярных венул, при этом объем сосудистой сети слизистой оболочки носа составляет около 50% от максимально возможного. Активность симпатиче-

ской нервной системы возрастает при физических нагрузках, приводя в итоге к сокращению кавернозной ткани носовых раковин и увеличению объема потока воздуха, проходящего через нос. Аналогичным образом действуют сосудосуживающие препараты. Так, нанесение деконгестанта на слизистую полости носа приводит к стимуляции постсинаптических α -адренорецепторов, следствием чего является высвобождение эндогенного норадреналина, что уменьшает кровенаполнение слизистой оболочки полости носа. В зависимости от типа стимулируемых α -адренорецепторов различается конечный эффект. Считается, что $\alpha 1$ -адренорецепторы расположены преимущественно в стенках артерий и вызывают их сокращение, в то время как возбуждение $\alpha 2$ -адренорецепторов приводит к сокращению кавернозных вен носовых раковин. Единственный лекарственный препарат, обладающий селективным агонизмом к $\alpha 1$ -адренорецепторам, является фенилэфрин. Он обладает умеренным вазоконстрикторным эффектом предположительно за счет преимущественного воздействия на запирательные дроссельные сосуды и не вызывает значительного уменьшения кровотока в слизистой оболочке носа [19].

Одним из комплексных препаратов на основе фенилэфрина для эндоназального применения является препарат Виброцил. Помимо фенилэфрина, который избирательно стимулирует $\alpha 1$ -адренорецепторы сосудистой стенки, кавернозных тел, в состав препарата Виброцил входит диметиндена малеат, который блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы. Благодаря наличию двух компонентов реализуются сосудосуживающий и противоаллергический эффекты. При этом препарат удовлетворяет основным требованиям физиологического лечения слизистой оболочки носа: благодаря естественному уровню pH и изотоничности Виброцил не нарушает функцию реснитчатого эпителия слизистой оболочки и при отмене лечения не вызывает симптом «рикошета». Препарат начинает действовать через 5 минут, достигая максимального эффекта к 60-й минуте. Максимальная продолжительность действия препарата — до 6 часов [11].

На кафедре детской оториноларингологии Российской медицинской академии последиplomного образования было проведено открытое, проспективное, рандомизированное исследование, включившее наблюдение за 70 детьми в возрасте от 3 до 15 лет с клинико-анамнестическими и клинико-лабораторными признаками персистирующей формы аллергического ринита легкой и средней степени тяжести. Согласно принципу рандомизации были сформированы 2 группы наблюдения. Основная группа — 40 пациентов, они получали ирригационную терапию физиологическим раствором и антигистаминный препарат (дезлоратадин согласно возрасту) в сочетании с местной терапией препаратом Виброцил в течение 14 дней. Группу контроля составили 30 пациентов, получавших ирригационную терапию физиологическим раствором и антигистаминный препарат (дезлоратадин согласно возрасту) в сочетании с местной терапией препаратом нафазолина в течение 7 дней. Анализ динамики симптомов аллергического ринита на фоне проводимого лечения осуществляли

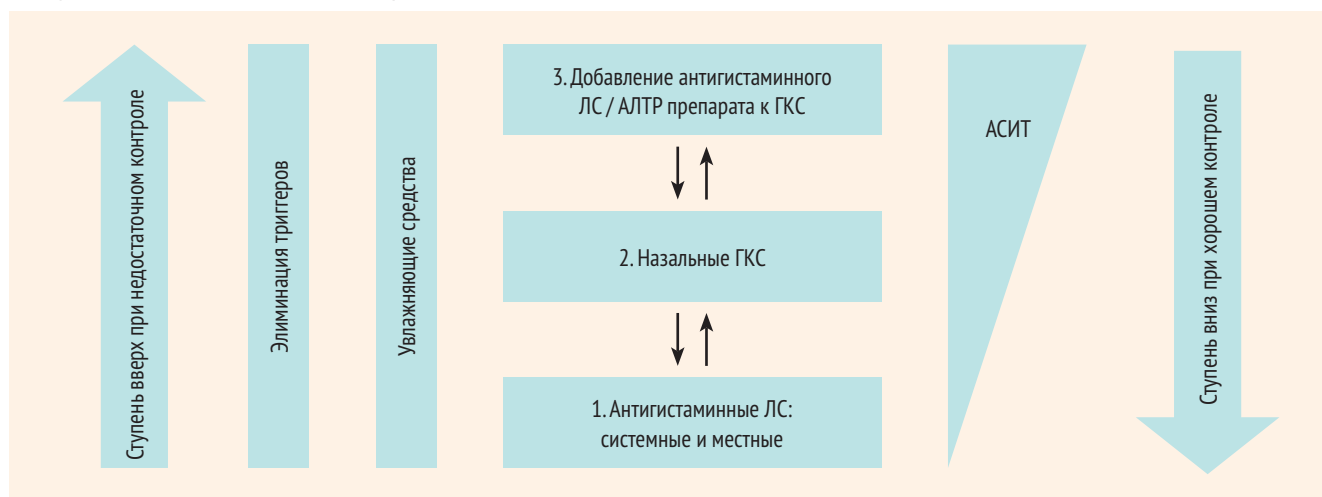
при помощи 3-балльной визуально-аналоговой шкалы. На момент включения в исследование у детей обеих групп отмечали затруднение носового дыхания ($2,5 \pm 0,27$ и $2,6 \pm 0,25$ балла), ринорею ($2,9 \pm 0,27$ и $3 \pm 0,01$ балла) и чиханье ($2,67 \pm 0,23$ и $2,69 \pm 0,4$ балла) в основной группе и группе сравнения соответственно. При оценке клинической эффективности в обеих группах на 7-й день наблюдали статистически значимое снижение выраженности клинических симптомов: затруднения носового дыхания ($1,1 \pm 0,12$ и $1,3 \pm 0,15$ балла), ринореи ($0,7 \pm 0,3$ и $1,7 \pm 0,3$ балла) и чихания ($0,5 \pm 0,12$ и $0,8 \pm 0,13$ балла) соответственно в основной и группе сравнения ($p < 0,05$). Достигнутое улучшение сохранялось и на 14-й день лечения, однако в основной группе улучшение отмечалось в значительно большей степени, чем в группе сравнения. Так, выраженность затруднения носового дыхания составила $1,3 \pm 0,12$ балла в основной группе, в группе сравнения — $1,9 \pm 0,05$, ринореи — $1,3 \pm 0,4$ и $2,1 \pm 0,23$ балла, чиханья — $0,7 \pm 0,03$ и $1,3 \pm 0,05$ балла соответственно ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что у детей основной группы, получавших препарат Виброцил, уже на вторые сутки от начала терапии отмечали выраженный регресс симптомов заболевания, сохраняющийся на протяжении всего периода исследования. При сравнительном анализе динамики выраженности клинических симптомов отмечали достоверное улучшение в обеих группах, однако в основной группе улучшение наступало раньше и в значительно большей степени, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Хорошие и отличные результаты лечения родители отмечали у 33 (82,5%) пациентов основной группы и у 21 (70%) ребенка группы сравнения. За время проведения исследования не было отмечено побочных эффектов, связанных с применением препарата Виброцил. Таким образом, включение препарата Виброцил в схему терапии аллергического ринита у детей способствует повышению клинического эффекта лечения и позволяет быстрее улучшить качество жизни пациентов [20].

Существующий перечень лекарственных препаратов для лечения аллергического ринита не предполагает их бессистемное применение. Согласно последним позиционным документам, терапия аллергического ринита как у детей, так и у взрослых должна подчиняться принципу ступенчатости (*pus.*) [9, 10]. Согласно данному принципу группа препаратов для медикаментозного лечения аллергического ринита определяется в первую очередь степенью тяжести заболевания и уровнем контроля симптомов заболевания на фоне медикаментозной терапии. Также важно отметить, что если контроль за симптомами заболевания не достигается в течение 1–2 недель при соблюдении всех принципов лечения аллергического ринита, то диагноз следует пересмотреть [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аллергический ринит был и остается актуальной проблемой современной как аллергологии, так и педиатрии в целом. В настоящее время аллергический ринит рассматривается не только как заболевание слизи-

- **Рисунок.** Принцип ступенчатой терапии аллергического ринита у детей
 ● **Figure.** Sequential therapy of allergic rhinitis in children



стой оболочки полости носа, но и как системное заболевание, имеющее большой перечень коморбидных состояний. Однако своевременная диагностика и дальнейшее ведение пациентов с аллергическим ринитом согласно принципам, отраженным в современных клинических рекоменда-

циях, в большинстве случаев позволяют определить прогноз заболевания как благоприятный [2].

Поступила / Received 27.08.2019
 Отрецензирована / Review 15.09.2019
 Принята в печать / Accepted 25.09.2019

Список литературы

- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., van Weel C., Agache I., Ait-Khaled N., Bachert C., Blaiss M.S., Bonini S., Boulet L.P., Bousquet P.J., Camargos P., Carlsen K.H., Chen Y., Custovic A., Dahl R., Demoly P., Douagui H., Durham S.R., van Wijk R.G., Kalayci O., Kaliner M.A., Kim Y.Y., Kowalski M.L., Kuna P., Le L.T., Lemiere C., Li J., Lockey R.F., Mavale-Manuel S., Meltzer E.O., Mohammad Y., Mullol J., Naclerio R., O'Hehir R.E., Ohta K., Ouedraogo S., Palkonen S., Papadopoulos N., Passalacqua G., Pawankar R., Popov T.A., Rabe K.F., Rosado-Pinto J., Scadding G.K., Simons F.E., Toskala E., Valovirta E., van Cauwenberge P., Wang D.Y., Wickman M., Yawn B.P., Yorgancioglu A., Yusuf O.M., Zar H., Annesi-Maesano I., Bateman E.D., Ben Kheder A., Boakye D.A., Bouchard J., Burney P., Busse W.W., Chan-Yeung M., Chavannes N.H., Chuchalin A., Dolen W.K., Emuzyte R., Grouse L., Humbert M., Jackson C., Johnston S.L., Keith P.K., Kemp J.P., Klossek J.M., Larenas-Linnemann D., Lipworth B., Malo J.L., Marshall G.D., Naszpitz K., Nekam K., Niggemann B., Nizankowska-Mogilnicka E., Okamoto Y., Orru M.P., Potter P., Price D., Stoloff S.W., Vandenasplao O., Viegi G., Williams D. World Health Organization; GA2LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(8):8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А. Аллергический ринит у детей. *Клинические рекомендации*. 2016. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf.
- Canonica G.W., Passalacqua G., Baiardini I., Senna G. Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):22-28. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04052.x.
- Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang D.Y., Wormald P.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS). *Rhinology*. 2012;50(23):1-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607>.
- Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):591-596. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x.
- Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62(85):17-25. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x.
- Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996;51(4):232-237. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04598.x.
- Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):148-156. doi: 10.4168/aaair.2011.3.3.148.
- Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W., Papadopoulos N.G., Rotiroti G., Scadding G., Timmermans F., Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102-1116. doi: 10.1111/all.12235.
- Marchisio P., Varricchio A., Baggi E., Bianchini S., Capasso M.E., Torretta S., Capaccio P., Gasparini C., Patria F., Esposito S., Principi N. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):721-730. doi: 10.1177/039463201202500318.
- Абелевич М.М., Абдрахманова С.Т., Астафьева Н.Г., Вавилова В.П., Гарашенко Т.И., Геппе Н.А., Дайхес Н.А., Зайцева О.В., Елкина Т.Н., Жерносек В.Ф., Иванова Н.А., Испиева Ж.Б., Камаев А.В., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Козлова Л.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Коростовцев Д.С., Лопатин А.С., Лусс Л.В., Макарова И.В., Маланичева Т.Г., Малахов А.Б., Машукова Н.Г., Павлова К.С., Поляков Д.П., Продеус А.П., Ревякина В.А., Рязанцев С.В., Сенцова Т.Б., Свистушкин В.М., Скулачина Л.Н., Солдатский Ю.Л., Тарасова Г.Д., Тришина С.В., Файзуллина Р.М., Чепурная М.М. РАДАР. Аллергический ринит у детей. *Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. Научно-практическая программа*. 2017. Режим доступа: <https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwjus9fAyaDkAhVnpYsKHdYJCBoQJfACegQIAxAB&url=http%3A%2F%2Fmosgorzdrav.ru%2Fru-RU%2Fscience%2Fdefault%2Fdownload%2F100.html&usq=AOvVaw3bRblqBNpXpuzNGKPeNDgI>.
- Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B., van Wijk R.G., Ohta K., Zuberbier T., Schünemann H.J.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
- Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты. *Лечащий врач*. 2010;(7):71-73. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081966>.
- Church M.K., Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;(100):302-10. doi: 10.1159/000359963.
- González M.A., Estes K.S. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998; 36(5):292-300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629995>.
- Ten Eick A.P., Blumer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf*. 2001;24(2):119-147. doi: 10.2165/00002018-200124020-00003.

17. Sastre J, Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448>.
 18. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):118-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001898>.
 19. Карпова Е.П., Воробьева М.П., Тулупов Д.А. Возможности применения деконгестантов у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018;(1):43-45.
 20. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2018/vozmozhnosti_primeneniya_dekongestantov_u_detey.
-
- ## References
1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A., Denburg J, Fokkens WJ., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., van Weel C., Agache I., Ait-Khaled N., Bachert C., Blaiss M.S., Bonini S., Boulet L.P., Bousquet P.J., Camargos P., Carlsen K.H., Chen Y., Custovic A., Dahl R., Demoly P., Douagui H., Durham S.R., van Wijk R.G., Kalayci O., Kaliner M.A., Kim Y.Y., Kowalski M.L., Kuna P., Le L.T., Lemiere C., Li J., Lockey R.F., Mavale-Manuel S., Meltzer E.O., Mohammad Y., Mullol J., Naclerio R., O'Hehir R.E., Ohta K., Quedraogo S., Palkonen S., Papadopoulos N., Passalacqua G., Pawankar R., Popov T.A., Rabe K.F., Rosado-Pinto J., Scadding G.K., Simons F.E., Toskala E., Valovirta E., van Cauwenberge P., Wang D.Y., Wickman M., Yawn B.P., Yorgancioglu A., Yusuf O.M., Zar H., Annesi-Maesano I., Bateman E.D., Ben Kheder A., Boakye D.A., Bouchard J., Burney P., Busse W.W., Chan-Yeung M., Chavannes N.H., Chuchalin A., Dolen W.K., Emuzyte R., Grouse L., Humbert M., Jackson C., Johnston S.L., Keith P.K., Kemp J.P., Klossek J.M., Larenas-Linnemann D., Lipworth B., Malo J.L., Marshall G.D., Naszpitz C., Nekam K., Niggemann B., Nizankowska-Mogilnicka E., Okamoto Y., Orru M.P., Potter P., Price D., Stoloff S.W., Vandenplas O., Viegi G., Williams D. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(8):8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
 2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kshaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A., Petrovskiy F.I., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Alekseyeva A.A. *Allergic rhinitis in children. Clinical recommendations*. 2016. (In Russ.) Available at: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr_ar.pdf.
 3. Canonica G.W., Passalacqua G., Baiardini I., Senna G. Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):22-28. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04052.x.
 4. Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald P.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS). *Rhinology*. 2012;50(23):1-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607>.
 5. Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):591-596. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x.
 6. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62(85):17-25. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x.
 7. Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996;51(4):232-237. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04598.x.
 8. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):148-156. doi: 10.4168/aa.2011.3.3.148.
 9. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W., Papadopoulos N.G., Rotiroli G., Scadding G., Timmermans F., Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102-1116. doi: 10.1111/all.12235.
 10. Marchisio P., Varricchio A., Baggi E., Bianchini S., Capasso M.E., Torretta S., Capaccio P., Gasparini C., Patria F., Esposito S., Principi N. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):721-730. doi: 10.1177/039463201202500318.
 11. Abelevich M.M., Abdrakhmanova S.T., Astafyeva N.G., Vavilova V.P., Garashchenko T.I., Geppe N.A., Daykhes N.A., Zaytseva O.V., Elkina T.N., ZHernosek V.F., Ivanova N.A., Ispayeva ZH.B., Kamayev A.V., Karneyeva O.V., Karpova E.P., Kozlova L.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Korostovtsev D.S., Lopatin A.S., Luss L.V., Makarova I.V., Malanicheva T.G., Malakhov A.B., Mash-chkova N.G., Pavlova K.S., Polyakov D.P., Prodeus A.P., Revyakina V.A., Ryazantsev S.V., Sentsova T.B., Svistushkin V.M., Skuchalina L.N., Soldatskiy YU.L., Tarasova G.D., Trishina S.V., Fayzullina R.M., Chepurayeva M.M. RADAR. *Recommendations and algorithm at children's allergic rhinitis. Scientific and practical programme*. 2017. (In Russ.) Available at: <https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwjus9fAyaDkAhVnpYsKHdYJCbgQFjACegQIAxAB&url=http%3A%2F%2Fmosgorzdrav.ru%2Fru-RU%2Fscience%2Fdefault%2Fdownload%2F100.html&usq=AOvVaw3bRbqBNpPuZNGkPeNDGL>.
 12. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B., van Wijk R.G., Ohta K., Zuberbier T., Schunemann H.J., Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
 13. Revyakina V.A. Antihistamines in clinical practice. Discussion questions. Doctor's view on usual medications. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2010;(7):71-73. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081966/>.
 14. Church M.K., Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;(100):302-10. doi: 10.1159/000359963.
 15. González M.A., Estes K.S. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998; 36(5):292-300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629995>.
 16. Ten Eick A.P., Blumer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf*. 2001;24(2):119-147. doi: 10.2165/00002018-200124020-00003.
 17. Sastre J., Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448>.
 18. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):118-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001898>.
 19. Karpova E.P., Vorob'yeva M.P., Tulupov D.A. Possibilities of application of decongestants at children. *Pediatrics. Prilozheniye k zhurnal Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2018;(1):43-45. (In Russ.)
 20. Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2018/vozmozhnosti_primeneniya_dekongestantov_u_detey/.

Информация об авторах:

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: edoctor@mail.ru

Information about the authors:

Denis A. Tulupov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Children's Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru.

Elena P. Karpova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Children's Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: edoctor@mail.ru

Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

О.А. Воробьева¹, ORCID: 0000-0001-9292-4769, e-mail: asturia777@mail.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: doctorsmail@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Диспансерная группа «часто болеющие дети» формируется на основании критериев, сформулированных отечественными педиатрами А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким, в связи с высокой актуальностью медико-социальных и экономических проблем, обусловленных повышенной заболеваемостью у данной категории пациентов, особенно острыми респираторными инфекциями, с вероятным развитием тяжелых осложнений или манифестацией хронических заболеваний органов дыхания. В целом состояние иммунной системы у часто болеющих детей характеризуется снижением местного иммунитета и повышенной напряженностью общего, а особенности функциональной активности иммунитета у данной категории пациентов определяют разносторонние возможности воздействия на него при профилактике и лечении острых респираторных инфекций. В настоящей статье рассматриваются особенности функциональной активности иммунной системы у часто болеющих детей, а также возможности медикаментозной коррекции его нарушений и преимущества применения инозина пранобекса для профилактики и лечения респираторных инфекций у названной категории пациентов. По международной классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения препарат относится к группам иммуномодуляторов (L) и противомикробных антивирусных препаратов (J) для системного использования. Доказано, что инозин пранобекс эффективно воздействует на клеточный и гуморальный иммунитет, неспецифически снижает скорость репликации вирусов. При проведении клинических исследований препарат проявил себя как высокоэффективный и безопасный компонент комплексной терапии острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Применение инозина пранобекса позволяет снизить продолжительность инфекционных заболеваний респираторного тракта и интенсивность их симптомов. Препарат может быть рекомендован для детей с сопутствующими хроническими заболеваниями респираторного тракта.

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, иммунная система, лечение респираторных заболеваний, иммуномодуляторы, инозин пранобекс

Для цитирования: Дроздов В.Н., Воробьева О.А., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2019;(17):186-191. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-186-191.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of inosine pranobex in frequently ill children

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Olga A. Vorobeva¹, ORCID: 0000-0001-9292-4769, e-mail: asturia777@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgeniya V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: doctorsmail@mail.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bulvar, Moscow, 127051, Russia

Abstract

The follow-up group of «frequently ill children» is formed on the basis of criteria formulated by domestic pediatricians A.A. Baranov and V.Yu. Al'bitskiy, due to the high relevance of medical, social and economic problems caused by the increased morbidity in this category of patients especially with acute respiratory infections, with likely development of severe complications or the manifestation of chronic respiratory diseases. In general, the state of the immune system in frequently ill children is characterized by decreased local immunity and increased stress of systemic immunity, and the features of the functional immunity activity in this category of patients determine the various possibilities to affect immunity during the prevention and treatment of acute respiratory infections. This article discusses the features of the functional activity of the immune system in frequently ill children, as well as the possibilities of drug management of its disorders and the benefits of using inosine pranobex to prevent and treat respiratory infections in this category of patients. According to the international classification of drugs maintained by the World Health Organization, the drug belongs to the groups of immunomodulators (L) and antimicrobial antiviral drugs (J) for systemic use. It is proved that inosine pranobex effectively increases cellular and

humoral immunity, and reduces non-specifically the viral replication capacity. During clinical trials, the drug proved to be a highly effective and safe component of the complex treatment of acute respiratory infections in frequently ill children. The use of inosine pranobex reduces the duration and intensity of symptoms of infectious respiratory tract diseases. The drug can be recommended for children with concomitant chronic respiratory tract diseases.

Keywords: frequently ill children, acute respiratory infections, immune system, treatment of respiratory diseases, immunomodulators, inosine pranobex

For citation: Drozdov V.N. Vorob'eva O.A. Serebrova S.Yu. Shikh E.V. Use of inosine pranobex in frequently ill children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):186-191. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-186-191.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующие инфекции у часто болеющих детей (ЧБД) – наиболее распространенная проблема в практике врача-педиатра. Доля ЧБД в общей популяции, по некоторым данным, может достигать 75%. Эту группу преимущественно составляют дети, не достигшие 6 лет¹. ЧБД считают пациентов, соответствующих критериям, сформулированным отечественными педиатрами А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким: 4 и более эпизода острых респираторных инфекций (ОРИ) на первом году жизни, 6 и более – в возрасте от 1 до 3 лет, 5 и более – в возрасте от 4 до 5 лет и более 4 – в возрасте старше 5 лет. Таким образом, основной причиной обращений за амбулаторной помощью детей, отнесенных к данной диспансерной группе, будут инфекции органов дыхания. ОРИ – группа заболеваний, вызываемых разными инфекционными агентами (бактериями, вирусами и простейшими), поражающими различные участки респираторного тракта. Учитывая разнообразие нозологических форм, ОРИ являются многофакторной проблемой в практике лор-врача. Чаще всего встречаются острый средний отит и острый синусит, при этом последний является наиболее распространенным заболеванием лор-органов у детей, а первый становится лидирующей причиной обращения за медицинской помощью к профильному специалисту. Кроме названных нозологических форм, у ЧБД наиболее часто наблюдается хронический тонзиллит [1].

Пневмония и острый бронхит являются наиболее серьезными заболеваниями в группе ОРИ, особенно у детей младшего возраста. Заболеваемость бронхитами у детей, по некоторым данным, может достигать 50%. Возможность развития тяжелых осложнений пневмоний и бронхитов, например пневмосклероза или деформации бронхов, диктует необходимость поиска и применения максимально эффективных мер их профилактики [2].

Чаще всего респираторные инфекции протекают довольно легко и не требуют серьезных медицинских вмешательств, но частые эпизоды такого рода патологии могут негативно сказаться на функциональной активно-

сти дыхательной системы ребенка и общем состоянии его организма. Кроме того, у детей с хронической патологией дыхательного тракта на фоне ОРИ может произойти манифестация или усугубиться течение хронического заболевания, например бронхиальной астмы [3].

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Этиологические факторы ОРИ у ЧБД достаточно разнообразны и включают вирусы, бактерии и простейшие. Наиболее значимыми с точки зрения тяжести инфекционного процесса возбудителями среди вирусов являются вирусы герпеса, среди простейших – хламидии и микоплазмы, а среди бактериальных агентов – стрептококки. У ЧБД во время ОРИ достаточно часто выявляется микст-инфекция, например сочетание вирусных агентов с бактериальными [4]. Однако в 90% случаев ОРИ у детей в роли этиологического фактора выступают респираторные вирусы [5]. Высокая частота ОРИ и значимый экономический ущерб, ими вызываемый, являются причинами столь пристального внимания, обращенного к возможностям их профилактики и лечения у ЧБД. Необходимо отметить, что высокая частота респираторных инфекций у ЧБД не связана с массовыми стойкой приобретенной или врожденной иммунной недостаточностью и/или органической патологией респираторного тракта. Количество эпизодов респираторных инфекций в данной группе скорее зависит от эпидемиологической обстановки и/или от транзиторного снижения иммунного статуса. Причем второй фактор остается спорным ввиду немногочисленности исследований, посвященных данной проблеме [6].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Согласно имеющимся сведениям об особенностях функциональной активности иммунной системы организма ЧБД, у данной категории пациентов снижена (примерно в два раза) интенсивность образования иммунными клетками интерферона-α по сравнению с редко болеющими детьми. Также у ЧБД отмечается снижение уровня иммуноглобулина А в слюне и лизоцима [7]. Изменения в работе иммунной системы у ЧБД не носят ярко выражен-

¹ Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Москва; 2002, 73 с. Режим доступа: <http://bono-esse.ru/blizzard/DeTi1/ORVI/12.html>.

ный характер и не позволяют говорить об иммунодефицитных состояниях. Соответственно, важно понимать, что к группе ЧБД относятся дети, частые инфекции у которых возникают по причине возрастных или корригируемых изменений в работе иммунной системы [8]. Подобные изменения характерны и для детей, не относящихся к группе ЧБД. Физиологические особенности иммунной системы в раннем возрасте определяются в первую очередь недостаточными развитием и функциональностью местного иммунитета. В этот период основную роль в борьбе с инфекцией играет первичный иммунный ответ, а в В-лимфоцитах начинается активный синтез различных изотипов IgG [9]. Важно помнить, что взаимное влияние процессов, характерных для критических периодов формирования иммунитета, и особенностей его функционирования у ЧБД может провоцировать более частые эпизоды респираторных инфекций.

Что касается детей, относящихся к группе ЧБД, у них было продемонстрировано более высокое содержание продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов IL-1 β , -2, -4, -6, -8, ФНО- α при сниженных уровнях факторов местного иммунитета (лизоцима, IgA), количества В-лимфоцитов и при интенсивном образовании IgG [10].

В одном из отечественных клинических исследований, где изучался характер изменений активности иммунной системы у ЧБД, были выявлены следующие особенности: у ЧБД, не имеющих проявлений ОРИ, определялся высокий уровень IL-10, гиперпродукция IgG и усиленное образование циркулирующих иммунных комплексов. Установлено, что повышение общего количества IgG происходит в основном за счет IgG1, в то время как таковое IgG2, IgG3, IgG4 снижается у детей в возрасте от 2 до 6 лет [11]. Помимо прочего, у детей с частыми эпизодами ОРИ наблюдается нарушение синтеза интерферонов, которые обеспечивают защиту от вирусных агентов [12]. В общих чертах состояние иммунной системы у ЧБД характеризуется снижением местного иммунитета и повышенной напряженностью общего, а особенности функциональной активности иммунной системы у ЧБД определяют разносторонние возможности воздействия на него при профилактике и лечении ОРИ.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В качестве мер профилактики респираторных инфекций у ЧБД активно используются вакцинация, изменение образа жизни ребенка, которое включает в себя нормализацию режима сна и бодрствования, питания и физических нагрузок. Выбор этиотропной терапии редко вызывает затруднения, учитывая богатый выбор противомикробных и противовирусных средств на российском фармацевтическом рынке. Однако частая потребность в антибактериальных лекарственных препаратах диктует необходимость профилактики их нежелательных лекарственных реакций, а также применения альтернативных

мер воздействия на макро- и микроорганизм с целью повышения эффективности, безопасности терапии и предотвращения персистенции инфекции. Отчасти по этой причине в настоящее время столь популярны иммуностимулирующие средства.

Одним из таких средств является инозин пранобекс. Согласно фармакотерапевтической классификации, он является иммуностимулирующим средством, обладает соответствующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. По международной классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения препарат относится к группам иммуномодуляторов (L) и противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования [13].

Иммуномодулирующее действие инозина пранобекса обусловлено активацией продукции IL-1, IL-2 и фактора некроза опухоли посредством стимуляции дифференцировки Т-лимфоцитов. Кроме того, инозин пранобекс способен усиливать хемотаксис макрофагов и процесс фагоцитоза, увеличивать продукцию антител, в т. ч. и IgA. Таким образом, данный препарат воздействует и на клеточный, и на гуморальный иммунитет, что особенно важно, учитывая особенности функционирования иммунной системы у ЧБД [14]. Неспецифическое противовирусное действие обусловлено активацией свойств иммунокомпетентных клеток подавлять синтез вирусной РНК. Кроме того, инозин пранобекс подавляет синтез вирусных белков путем изменения стереохимической структуры рибосом и тем самым снижает скорость репликации вирусов² [15].

Исследования фармакодинамических свойств препарата продемонстрировали высокую его активность в отношении патогенетических механизмов развития ОРИ. Так, были получены сведения об увеличении уровня интерферона- γ , интерлейкина-2 (IL-2), IL-10 и фактора некроза опухоли α (TNF- α) в сыворотке во время и после применения инозина пранобекса у 10 здоровых добровольцев со средним возрастом 41 год, получавших препарат по 1 г 3 раза в день в течение 5 дней с последующим 3-недельным наблюдением [16]. В другом исследовании на фоне применения инозина пранобекса в суточной дозе 4 г в течение 14 дней было отмечено раннее повышение доли NK-клеток в общем количестве лимфоцитов периферической крови [17].

Иммуномодулирующее влияние инозина пранобекса также было подтверждено в исследовании *in vitro*. Действие данного препарата было протестировано на культуре лимфоцитов, взятых из периферической крови человека. Показано, что инозин пранобекс вызывает усиление образования фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 уже через 24 ч [18].

Благодаря вышеперечисленным свойствам данный препарат эффективен при респираторных инфекциях различной этиологии, что продемонстрировано в ряде исследований как с участием людей, так и с использованием тканевых культур и биологических агентов. В иссле-

² Индекс АТС, 2009. Классификатор системы АТС/DDD. URL: <http://www.whocc.no/atcddd>.

довании *in vitro* с использованием стандартных культур тканей инозин пранобекс успешно ингибировал репликацию цитомегаловируса, вируса полиомиелита, вирусов гриппа А, В и др. [19].

Доказана выраженная клиническая активность инозина пранобекса в комплексной терапии инфекций различной этиологии и локализации. В исследовании You et al. в 2015 г. эффективность и безопасность инозина пранобекса сравнивали с таковыми ацикловира в терапии рецидивирующего лабиального герпеса и рецидивирующего герпеса половых органов у взрослых. Препарат оказался столь же эффективным, как и ацикловир, при лечении обоих вариантов патологии, при этом частота рецидивов герпеса гениталий в основной группе значительно снижалась через 3 месяца. Основным фактором, ограничивающим информативность результатов данного исследования, является его продолжительность: частота рецидивов в более длительной, чем 3 месяца, перспективе не исследовалась [20].

Многоцентровое исследование с участием более 2000 детей с ОРИ продемонстрировало значительную эффективность комплексной терапии с инозином пранобексом: на фоне приема препарата быстро купировались катаральные симптомы, интенсивность интоксикации и уменьшалась длительность лихорадки, при этом более чем у 20% детей продолжительность заболевания составила менее 5 дней. При назначении инозина пранобекса также выявлено снижение количества осложнений ОРИ [21]. В исследовании эффективности препарата при лечении острого стенозирующего ларинготрахеобронхита было показано сокращение сроков

купирования симптомов заболевания у больных, которым инозин пранобекс был назначен в качестве компонента комплексной терапии, в сравнении с группой детей, его не получавших. Более чем у половины детей, которым был назначен инозин пранобекс, симптомы заболевания заметно регрессировали уже на 2-е сут., а в контрольной группе – только на 3-и сут. [22].

Противопоказаниями к применению инозина пранобекса являются возраст до 3 лет, мочекаменная болезнь, аритмии, хроническая почечная недостаточность, подагра. С осторожностью следует принимать препарат детям с печеночной недостаточностью ввиду риска повышения у них уровней печеночных трансаминаз.

ВЫВОДЫ

ЧБД – уязвимая группа пациентов, требующих пристального внимания в плане профилактики и терапии респираторных инфекций. Ввиду особенностей функционирования иммунной системы ЧБД, они нуждаются в комплексной терапии, влияющей и на иммунные процессы. Одним из наиболее перспективных препаратов является Изопринозин. Вследствие стимулирующего действия на разные звенья иммунитета он может быть рекомендован в качестве высокоэффективного компонента терапевтических схем у ЧБД. Применение Изопринозина позволяет снизить продолжительность инфекционных заболеваний респираторного тракта и интенсивность их симптомов.



Поступила / Received 12.08.2019
Отрецензирована / Review 03.09.2019
Принята в печать / Accepted 02.10.2019

Список литературы

1. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г. Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторной практике педиатра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008;87(6):110-115. Режим доступа: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=295§ion=2264>.
2. Симонова О.И., Лазарева А.В., Мотузова О.В., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Чистякова В.П., Буркина Н.И. Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):123-130. doi.org/10.15690/vsp.v12i1.568.
3. Германова О.Н., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010;(4):42-47. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2010_4.pdf.
4. Савенкова М.С., Абдулаев А.К., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя. *Детские инфекции*. 2009;(4):27-34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13019593>.
5. Вознесенская Н.И., Маргиева Т.В. Острые респираторные инфекции у детей: выбор тактики ведения. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(2):102-106. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16256820>.
6. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г., Галицкая М.Г., Извольская З.А., Федосеев М.В., Вознесенская Н.И. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(1):67-81. Режим доступа: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/630>.
7. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. *Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления*. Саратов: Саратовский университет; 1986. 184 с.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. *Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. Руководство для врачей*. Москва: Континед; 2011, 68 с.
9. Herrod H.G. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(5):460-464. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63044-X.
10. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупы детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. Режим доступа: <http://medical-diss.com/docreader/246859/d?#?page=1>.
11. Кладова О.В., Замахина Е.В., Бутакова Е.П., Базанова А.С., Легкова Т.П., Фельдфис Л.И., Учайкин В.Ф. Функциональное состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у часто болеющих ОРЗ детей. *Детские инфекции*. 2009;(2):15-19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12845099>.
12. Alsharifi M., Müllbacher A., Regner M. Interferon type-I responses in primary and secondary infections. *Immunol. Cell Biology*. 2008;86(3):239-245. doi: 10.1038/sj.icb.7100159.
13. Ершов Ф. И. *Антивирусные препараты*. Москва: Медицина; 1998, 192 с.
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwińska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janias K., Wactawek J., Wawrzyniak Z.M., Siwińska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2005;(19):379-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358878>.
15. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., Эрман Е.С., Дриневский В.П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008;(4):35-41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11667207>.
16. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosis affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30(4):223-228. doi: 10.1089/jir.2009.0057.
17. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J., Duffy S., Grafton G., Brady C.A., Curnow J.S., Barnes N.M., Gordon J. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating

- lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017;(42):108–114. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
18. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala Ł., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171–180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
 19. Campoli-Richards D.M., Sorkin E.M., Heel R.C. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1986;32(5):383–424. doi: 10.2165/00003495-198632050-00001.
 20. You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol.* 2015;42(6):596–601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
 21. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Лечащий врач.* 2012;(10):1–4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435569/>.
 22. Шамшева О.В., Бойцов В.П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Лечащий врач.* 2013;(8):92–95. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435790/>.

References

1. Kotlukov V.K., Kuz'menko L.G. Rational antibiotic therapy of the respiratory tract infections and ENT organs in children in the outpatient paediatric practice. *Pediatrriya = Pediatria.* 2008;87(6). (In Russ.) Available at: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=295§ion=2264>.
2. Simonova O.I., Lazareva A.V., Motuzova O.V., Ponamorenko O.A., Katosova L.K., Chistyakova V.P., Burkina N.I. New possibilities of antibacterial treatment in acute and chronic respiratory disorders in children. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics.* 2013;12(1):123–130. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i1.568.
3. Germanova O.N., Golubeva M.V., Baricheva L.Y. Bronchial obstruction in children with respiratory tract infections. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of the north caucasus.* 2010;(4):42–47. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2010_4.pdf.
4. Savenkova M.S., Abdulaev A.K., Afanasyeva A.A., Minasyan V.S., Tjurkina S.I. Sickly children: aethiology and treatment 20 years later. *Detskije infekcii = Children infections.* (In Russ.) 2009;(4):27–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13019593>.
5. Voznesenskaya N.I., Margieva T.V. Acute respiratory infections in children – a tactics choice. *Pediatriceskaja farmakologija = Pediatric pharmacology.* 2011;8(2):102–106. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16256820>.
6. Namazova L., Tatchenko V., Aleksina S., Galitskaya M., Izvol'skaya Z., Fedosenko M., Voznesenskaya N. Vaccination against flu, pneumococcal, meningococcal and hib infection of the sickly children. *Pediatriceskaja farmakologija = Pediatric pharmacology.* 2007;4(1):68–81. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/630>.
7. Al'bitskiy V.Yu., Baranov A. A. *Frequently ill children. Clinical and social aspects, ways of health improvement.* Saratov: Saratov University; 1986. 184 p. (In Russ.)
8. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Cheburkin A.V., Zakharova I.N. *Frequently and chronically ill children: current possibilities for immunorehabilitation. A guide for doctors.* Moscow: Contimed; 2011. 68 p. (In Russ.)
9. Herrod H.G. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(5):460–464. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63044-X.
10. Kladova O.V. Immunopathogenesis, clinic presentation and treatment of recurrent croupous pneumonia in children: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) dissertation. Moscow. 2003. (In Russ.) Available at: <http://medical-diss.com/docreader/246859/d?#?page=1>.
11. Kladova O.V., Zamakhina E.V., Butakova E.P., Bazanova A.S., Legkova T.P., Feldfix L., Uchaykin V.F. The functional condition of immune T- and B-cells in infants/children suffering from frequent respiratory infectious diseases. *Detskije infekcii = Children infections.* 2009;(2):15–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12845099>.
12. Alsharif M., Müllbacher A., Regner M. Interferon type-I responses in primary and secondary infections. *Immunol. Cell Biology.* 2008;86(3):239–245. doi: 10.1038/sj.icb.7100159.
13. Ershov F. I. *Antiviral drugs.* Moscow: Medicine; 1998. 192 p. (In Russ.)
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwińska-Kartowicz J., Jastrzebska-Janasz K., Wacławek J., Wawrzyniak Z.M., Siwińska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkurius. Lek.* 2005;(19):379–382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358878>.
15. Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obraztsova E.V., Erman E.S., Drinevsky V.P. Isoprinosin in therapy of acute respiratory viral infections in frequently ill children. *Detskije infekcii = Children infections.* 2008;(4):35–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11667207>.
16. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30(4):223–228. doi: 10.1089/jir.2009.0057.
17. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J., Duffy S., Grafton G., Brady C.A., Curnow J.S., Barnes N.M., Gordon J. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting antiviral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017;(42):108–114. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
18. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala Ł., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171–180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
19. Campoli-Richards D.M., Sorkin E.M., Heel R.C. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1986;32(5):383–424. doi: 10.2165/00003495-198632050-00001.
20. You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol.* 2015;42(6):596–601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
21. Osidak L.V., Obraztsova E.V. Study results of inosine pranobex medication inclusion into therapy of acute respiratory viral infections in children. *Lechashchiy vrach = Attending Physician.* 2012;(10):1–4. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435569/>.
22. Shamsheva O.V., Boytsov V.P. Experience of application of different inosine pranobex courses in ARVI (acute respiratory viral infection) and flu therapy in children. *Lechashchiy vrach = Attending Physician.* 2013;(8):92–95. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435790/>.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdzov@yandex.ru

Воробьева Ольга Андреевна, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: asturia777@mail.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasesrebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Olga A. Vorob'eva, Dr. of Sci. (Med.), Resident Medical Practitioner, Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: asturia777@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Clinical Pharmacology Center, Federal State Budget Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bul'var, Moscow, 127051, Russia; Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svet-aserebrova@mail.ru

Evgeniya V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Аллергический ринит в детской практике

Г.Д. Тарасова^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7645-6135, e-mail: gtarasova@yandex.ru

Т.И. Гаращенко^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Я.М. Сапожников¹, ORCID: 0000-0001-8421-7212, e-mail: admin@otolar.ru

¹ Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В связи с широким распространением аллергического ринита (АР) среди населения России, особенно в детской практике, актуальным является освещение его клинических проявлений, принципов диагностики, тактики ведения таких пациентов и возможностей профилактики развития обострений и повышения тяжести течения заболевания. Авторы дают объяснение причин персистирующего течения интермиттирующей формы АР.

В статье представлены методы диагностики, рекомендованные в документах ARIA.

Авторы отмечают важную роль плотных соединений в строении слизистой оболочки полости носа в защите человека от аэро-аллергенов и обосновывают рациональность назначения системных антигистаминных препаратов при вирусной и ряде других видов инфекции. Также дана характеристика минимального персистирующего воспаления и описаны отличительные черты локального АР.

Обоснованием использования комплексного лечения, указывают авторы, является невозможность полного излечения от АР. В статье перечислены мероприятия и лекарственные средства, входящие в комплекс терапии, определенный в документах ARIA. Однако выбор препарата, назначаемого пациенту, должен быть персонализированным.

Авторы обосновывают назначение системных антигистаминных препаратов при развитии ОРВИ, вызванных риновирусом, и отдают предпочтение лекарственному средству Фенистил® в связи с возможностью его использования в детском возрасте с 1 месяца в виде удобной формы капель. К преимуществам препарата Фенистил® относятся: скорость наступления эффекта и его продолжительность, высокая антигистаминная активность и, как следствие, выраженное купирование зуда, а также отсутствие кардиотоксического эффекта, мягкое седативное действие, возможность точного дозирования и снижения продукции назального секрета.

Представлен клинический случай с обоснованием системного использования этого лекарственного средства.

Сделан вывод о том, что клинические данные о высокой эффективности и безопасности препарата Фенистил® дают основание считать его использование целесообразным, особенно в педиатрической практике.

Ключевые слова: аллергический ринит, локальный аллергический ринит, плотные соединения эпителия, минимальное персистирующее воспаление, диметинден

Для цитирования: Тарасова Г.Д., Гаращенко Т.И., Сапожников Я.М. Аллергический ринит в детской практике. *Медицинский совет*. 2019;(17):192-197. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-192-197.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Allergic rhinitis in children's practice

Galina D. Tarasova^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7645-6135, e-mail: gtarasova@yandex.ru

Tat'yana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Yakov M. Sapozhnikov¹, ORCID: 0000-0001-8421-7212, e-mail: fibrilla@mail.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Building 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Due to the prevalence of allergic rhinitis (AR) among the population of Russia, especially in pediatric practice, it is important today to give coverage to its clinical manifestations, principles of diagnosis, management of the patients and the possibilities to prevent exacerbations and increasing severity of illness. The authors provide the reasons behind why the intermittent AR has a persistent course.

The article presents the diagnostic methods recommended in the ARIA documents.

The authors note the important role of tight junctions in the nasal mucosa structure in protecting a person from aeroallergens and substantiate the rationality of prescribing systemic antihistamines to treat viral and a number of other types of infection. They also provide characteristics of minimal persistent inflammation and the distinctive features of local AR.

According to the authors, the rationale for the use of complex treatment is the impossibility to completely cure AR. The article lists the activities and drugs included in the therapy regimen that is defined in the ARIA documents. However, the choice of a drug prescribed to the patient should be personified.

The authors substantiate the prescription of systemic antihistamines in the development of acute respiratory viral infections caused by rhinovirus and give preference to Fenistil® due to the possibility of its use at an early age from 1 month in the form of

syrup and drops as the most convenient dosage forms. The benefits of Fenistil® include: the speed of onset of a drug effect and its duration, high antihistamine activity and, as a result, pronounced itch relief, as well as the absence of a cardiotoxic effect, mild sedative effect, the ability of precise dosing and reduced production of nasal secretions.

A clinical case with the rationale for the systemic use of this drug is presented.

It is concluded that clinical data on the high efficacy and safety of Fenistil® entitle us to believe that its use is expedient, especially in pediatric practice.

Keywords: allergic rhinitis, local allergic rhinitis, tight epithelial junctions, «minimal persistent inflammation», dimetinden

For citation: Tarasova G.D., Garashchenko T.I., Sapozhnikov Ya.M., Allergic rhinitis in children's practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):192-197. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-192-197.

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

ВВЕДЕНИЕ

В различных климатогеографических регионах России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 3,3 до 35% и в среднем составляет 16,5% [1].

Расширение распространенности аллергического ринита (АР) в мире повысило уровень знаний населения о заболевании, что позволило родителям чаще обращать внимание на наличие характерных симптомов и подозревать его. Они замечают у ребенка периодические приступы беспричинного чихания, длительное затруднение носового дыхания после перенесенных ОРВИ, прозрачное отделяемое из носа, grimacing, потирание носа и/или глаз, зуд носа и/или неба, мигание, покраснение век глаз и конъюнктивы, стекание отделяемого по задней стенке глотки, прищуривание, появление вязкого секрета в углах глаз при просыпании, утренний влажный, а днем сухой кашель и т.п. Зуд носа может проявляться характерными симптомами: «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа движением ладони снизу вверх), в результате чего у части пациентов появляется поперечная носовая складка, расчесы, царапины в области носа, заложенность носа, вплоть до полного отсутствия дыхания через одну или обе половины носа, характерное дыхание через рот, сопение, храп, изменение голоса (гипоназальность), нарушение вкуса и обоняния. В ряде случаев АР сопровождается сонливостью, заторможенностью, снижением работоспособности, небольшим повышением температуры тела и необильными носовыми кровотечениями.

АР в принятых согласительных документах ARIA (2008–2019) классифицируют по характеру течения (интермиттирующий и персистирующий), по тяжести (легкий, средне-тяжелый и тяжелый) и по стадии (обострение или ремиссия) [2].

Однако, учитывая тот факт, что аллергены, вызывающие интермиттирующую форму АР, могут присутствовать в помещении в течение всего года, обострение этой формы АР может иметь место даже в зимний период (при уборке помещения аллергены, хранящиеся в укромных местах, поднимаются в воздух и создают достаточную концентрацию для развития заболевания). Такие аллергены могут содержаться в гербариях, коллажах, зимних букетах, различных поделках и т.п. В связи с этим интермиттирующая форма приобретает персистирующий характер течения.

Несмотря на высокую распространенность аллергических заболеваний, их диагностика остается достаточно трудоемкой, сложной, а также дорогостоящей. Она складывается из данных анамнеза, наличия характерных жалоб и клиники, результатов принятой с этой целью анкеты SFAR, позволяющей объективизировать и стандартизировать диагноз [3], показателей кожных проб. Несомненную помощь в постановке диагноза имеют лабораторные данные: клинический анализ крови, экспресс-цитологическое исследование назального секрета, уровня специфических IgE в сыворотке крови и в секрете полости носа, исследования микрофлоры полости носа, уровня эозинофильного катионного протеина в отделяемом из полости носа [4], комплексное исследование на основные ингаляционные аллергены «Фадиа-тест», реже – назальный провокационный тест. К преимуществам кожных проб относят их высокую специфичность (70–95%) и чувствительность (80–97%). Осмотр полости носа, чаще эндоскопический, выявляет обычно неравномерную окраску слизистой оболочки носовых раковин – от бледно-розовой, пятнистой до синюшной и бледной (матовой) [5].

Значительным достижением в понимании развития аллергической реакции на аэроаллергены стало открытие в настоящем десятилетии плотных соединений (Tight Junctions = TJ). Барьер, создаваемый слизистой оболочкой верхних дыхательных путей (ВДП), защищает человека от воздействия вдыхаемых антигенов. Этот барьер в свою очередь регулируется плотными соединениями эпителиальных клеток, которые создают его целостность и являются белковыми соединениями (клаудин, окклюдин и др.). При несостоятельности этих белков проникновение аллергенов через эпителий становится возможным, что наблюдают при воздействии: риновируса и респираторно-синцитиального вируса, а также *Ps. aeruginosa* [6]. А так как возбудителями ОРВИ в 30–50% случаев являются риновирусы, то становится ясным, насколько часто имеет место стимуляция аллергического воспаления при этой этиологии ОРВИ, где гистамин опосредует каскад патологических реакций, подобных аллергическим [7–9]. В связи с этим достаточно рациональным становится назначение системных антигистаминных препаратов, учитывая, что в раннем возрасте выявление аллергии не всегда и не везде возможно.

Доказано, что при наличии атопического заболевания у пациента при ОРВИ воспалительные явления в слизи-

стой оболочке дыхательных путей выражены более значительно по сравнению с изначально здоровыми людьми [10]. Поэтому симптомы аллергии невозможно более рассматривать как единственный маркер аллергического заболевания. Видимая аллергическая симптоматика — это только «пик аллергического айсберга» [11].

Известно, что при наличии отягощенного аллергического фона даже в периоды ремиссии в слизистой оболочке дыхательных путей наблюдают изменения, получившие название «минимальное персистирующее воспаление» (МПВ). МПВ представляет собой постоянно протекающий воспалительный процесс с минимальной активностью, который даже при полном отсутствии симптоматики персистирует у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию аллергенов [11, 12]. МПВ характеризуется поддержанием каскада воспалительных реакций на минимальном, субклиническом уровне, персистирующей инфильтрацией тканей воспалительными клетками (эозинофилами, нейтрофилами) [13, 14]. А это в свою очередь повышает риск проникновения риновируса и других инфекций и соответственно, риск заболеть ОРВИ. Именно потому эффективным способом воздействия на МПВ является применение антигистаминных препаратов [10]. Однако выявлены и протективные факторы, воздействующие на плотные соединения. К ним относят: кортикостероиды, витамин D3, B2-агонисты, жирные кислоты и др. Поэтому так широко обсуждается роль витамина D3 в патогенезе АР, особенно в нашей стране, где в большинстве регионов имеет место пониженный уровень инсоляции.

Кроме того, в последние десятилетия стали выделять локальную форму АР, отличающуюся отсутствием системных проявлений заболевания и наличием характерных местных клинических проявлений, — патологии барьерной функции эпителия полости носа [15]. Одним из наиболее ярких проявлений локального АР является положительный назальный провокационный тест, хотя до сегодняшнего времени не существует массовых доказательных исследований, позволяющих выделить его в отдельную форму, а не принять как начальный этап развития АР. На это отчасти указывает наличие IgE-антител в назальном секрете у 50% здоровых людей и лиц с клиникой неаллергического ринита.

Целью лечения АР является контроль над клиническими проявлениями, так как полное его излечение невозможно. В настоящее время признанной является комплексная терапия АР, но подобрать индивидуальную схему его лечения достаточно сложно. В этот базовый комплекс входят: мероприятия по элиминации аллергенов из окружающей среды и предотвращению контакта с ними (эффективность ее подтверждена исследованиями, соответствующими требованиям доказательной медицины), топические деконгестанты, ирригационно-элиминационная терапия или промывание полости носа солевыми растворами (можно использовать как изотонический, так и гипертонический раствор) [16]. Следует помнить, что применение солевого раствора снижает побочные эффекты от воздействия топических сосудосуживающих средств и глюкокортикоидов.

В схему также входят интраназальные антигистаминные лекарственные средства (например, азеластин, разрешенный FDA с 5 лет), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), которые можно использовать лишь в составе схем терапии; достаточно новая группа комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов и антигистаминных средств, которые уже успели хорошо себя зарекомендовать и одобрены FDA в 2012 г. В России она представлена комбинированным препаратом мометазон/азеластин. При этом сохраняет свою актуальность применение системных антигистаминных средств.

Учитывая приведенные новые данные, назначение системных антигистаминных препаратов при ОРВИ детям, особенно раннего возраста, когда наличие аллергии еще не установлено (особенно у детей при дермореспираторном синдроме, у детей с атопическим дерматитом), становится целесообразным. Однако важным в этой ситуации становится выбор препарата, отвечающего требованиям персонализированной медицины.

Выбор такого препарата становится достаточно сложной задачей, которая обусловлена следующими факторами: затруднением использования таких лекарственных форм, как капсулы и таблетки, до определенного возраста, снижением секреции желудочного сока, активности ферментов и концентраций желчных кислот у новорожденных, что имеет определяющее влияние на скорость и процент всасывания лекарственных препаратов. У этой группы пациентов также имеет место ослабление связывания этих препаратов с белками крови, что замедляет их выведение и может привести к токсическому действию [17]. Поэтому лекарственные средства этой группы, выпускаемые в виде сиропов и капель, применяют в педиатрической практике.

Один из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей в возрасте с 1 месяца, является диметинден (Фенистил®). Несмотря на то что он относится к препаратам 1-го поколения, ему присущи высокая противоаллергическая активность и длительность действия. Наряду с антигистаминной активностью, это средство способно блокировать эффекты других медиаторов аллергии, тем самым значительно уменьшая повышенную проницаемость капилляров и зуд. Препарат Фенистил® предупреждает развитие аллергических реакций немедленного типа и их усиление, обусловленное высвобождением новых порций гистамина. Кроме того, ему присущи умеренное атропиноподобное действие при обильном отделяемом из носа, местноанестезирующие эффекты как на коже, так и в полости носа и носоглотки; высокая эффективность при ОРВИ с выраженной ринореей, ринитом и ложным крупом при наличии у детей атопии. Этот препарат способен также контролировать не только носовые симптомы, но и конъюнктивальные, бронхиальные симптомы. За счет этого препарат Фенистил® может быть чрезвычайно полезен при наличии полиорганных проявлений атопии, особенно сочетания кожных проявлений и АР у детей раннего возраста.

Важным является то, что диметинден не обладает кардиотоксическим действием (например, в отличие от супрастина) и гипотензивным эффектом, в то время как

некоторые препараты этой группы вызывают желудочковые аритмии, связанные с удлинением интервала QT, и проявлялись возникновением *torsades de pointes* («синдром пируэта», или веретенообразная желудочковая тахикардия) – синдрома полиморфной желудочковой тахикардии, наблюдаемой на фоне удлинения интервала QT¹ [18]. Несомненным достоинством этого препарата является также отсутствие повышения аппетита, а значит, влияния на прибавку веса (важно для периода пубертата). Он не вызывает дисфункции желудочно-кишечного тракта, не оказывает хининоподобного действия, менее выражено привыкание, наблюдаемое у большинства антигистаминных препаратов первого поколения.

Как и антигистаминные препараты II поколения, он оказывает мягкое седативное действие, что способствует быстрому засыпанию ребенка, которого беспокоит зуд. Возможность применения препарата Фенистил® у детей с 1 месяца жизни является несомненным достоинством, указывающим на безопасность препарата. Возможность точного дозирования вследствие наличия дозатора у капельной формы препарата позволяет подбирать индивидуальные дозы для детей различного возраста. Рекомендовано его назначение в возрасте с 1 месяца до 1 года по 3–10 капель 3 р/сут; от 1 года до 3 лет по 10–15 капель 3 р/сут; с 3 до 12 лет по 15–20 капель 3 р/сут. Детям старше 12 лет и взрослым назначают по 20–40 капель 3 р/сут. При использовании капель Фенистил® не рекомендовано подвергать их воздействию высокой температуры, их можно добавлять в бутылочку с теплым детским питанием непосредственно перед кормлением. Если ребенка перевели на кормление с ложки, то препарат в форме капель можно давать неразведенным.

Сладковатый вкус капель диметиндена малеата Фенистил® повышает его переносимость. Кроме того, это лекарственное средство может быть использовано не только для снятия зуда при атопии, но и при возникновении зуда другого происхождения (при укусах насекомых, инфекционных заболеваниях с кожными высыпаниями – ветряная оспа, корь, краснуха).

Быстрота начала антигистаминного эффекта позволяет использовать препарат в форме капель при комбинированном лечении острых аллергических состояний. Применение капель во многих клинических ситуациях может рассматриваться как альтернатива инъекционным формам антигистаминных препаратов [19, 20].

Так, Г.А. Самсыгина в своем обзоре о лечении хронического кашля у детей, т.е. при рините, обусловленном вирусной инфекцией, при синдроме постназального затекания, также рекомендует назначать АГП I типа – препарат диметинден (Фенистил®), так как механизм действия препарата при синдроме постназального затекания инфекционного генеза обусловлен его выраженным антихолинергическим действием, которого лишены последующие поколения антигистаминных препаратов (именно в связи с этим их назначение при неаллергическом рините не показано) [21–24]. Поэтому антигистамины первого поколения

широко используются в основном в холинергическом режиме при лечении неаллергического ринита.

Именно эти эффекты препарата диметинден (Фенистил®) используют в комбинированных каплях для носа препарата Виброцил, которые хорошо зарекомендовали себя не только в лечении АР у детей, но и в лечении симптомокомплекса ринита при респираторных вирусных инфекциях у детей всех возрастных групп.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На приеме мальчик К., 2,5 года. Заболел остро 2 дня назад, когда появились жалобы на боль в глотке, кашель, чихание, зуд и покраснение век, заложенность носа и обильное водянистое отделяемое из носа.

Из анамнеза известно, что хронической патологии нет, ОРВИ перенес 2 раза за жизнь с высокой температурой и схожими симптомами; на наличие аллергии не обследован. Однако родители страдают атопией (у отца – атопическая форма бронхиальной астмы, у матери – АР, сенсibilизация на пыльцу березы и орешника).

При осмотре: ребенок плаксив, раздражителен, вялый, кожные покровы чистые, обычной окраски, постоянно чешет глаза. Имеет место сухой кашель, умеренно выраженный, в легких чисто, глотка чистая, гиперемия слизистой оболочки умеренная, по задней стенке глотки стекает вязкое белого цвета патологическое отделяемое, отделяемое из полости носа обильное водянистое, приступообразное чихание, дыхание затруднено – дышит через рот, температура тела 38,6 °С. Со стороны внутренних органов без видимой патологии, физиологические отправления без особенностей.

Диагноз «ОРВИ на фоне предположительного обострения аллергии».

Рекомендовано: постельный режим, изолировать больного, обильное теплое питье, жаропонижающий препарат Нурофен в форме сиропа по 100 мг 3 р/сут 3 дня; системное антигистаминное средство (препарат Фенистил® по 10–15 капель 3 р/сут). Обоснование к назначению препарата Фенистил® – наличие атопии у обоих родителей, клиническая картина АР у ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден (Фенистил®), клинические данные об эффективности и безопасности препарата, использование диметиндена является особенно целесообразным в педиатрической практике для пациентов грудного возраста. Препарат обладает антигистаминной активностью, противозудным действием, способен быстро и стойко снимать симптомы аллергии. Наличие жидкой формы препарата, его хорошие вкусовые свойства обеспечивают возможность применения и гибкого дозирования для детей в возрасте с 1 месяца жизни.



Поступила / Received: 03.10.2019
Отрецензирована / Review: 13.10.2019
Принята в печать / Accepted: 13.10.2019

¹ https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7432.htm.

Список литературы

1. Рязанцев С.В., Гончаров О.И. Аллергический ринит. *Медицинский совет*. 2018;(20):76-79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79.
2. Wheatley L.M., Togias A. Allergic rhinitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):456-463. doi: 10.1056/NEJMc1412282.
3. Annesi-Maesano I., Didier A., Klossek M., Chana I., Moreau D., Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy*. 2002;57(2):107-114. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.1o3170.x.
4. Мокроносова М.А., Тарасова Г.Д., Протасов П.Г., Смольникова Е.В., Сергеев С.В. Эозинофильный катионный протеин как маркер аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа. *Медицинская иммунология* 2007;9(4-5):467-472. doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-467-472.
5. Тарасова Г.Д. (ред.). *Аллергический риноконъюнктивит у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 128 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439555.html>.
6. Kojima T., Go M., Takano K., Kurose M., Ohkuni T., Koizumi J. et al. Regulation of Tight Junctions in Upper Airway Epithelium. *Biomed Res Int*. 2013;947072. doi: 10.1155/2013/947072.
7. Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Vanheel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043-1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
8. Gentile D.A., Skoner D.P. Viral rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(3):227-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11892040>.
9. Skoner D.P., Gentile D.A., Fireman P., Cordero K., Doyle W.J. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(4):303-336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686422>.
10. Кузнецова Л.В. Особенности терапии ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями. *Український медичний часопис*. 2012;(6):46-51. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2012_6_16.
11. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией. *Лечащий врач*. 2006;(9):13-16. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2006/09/4534367/>.
12. Ricca V., Landi M., Ferrero P., Bairo A., Tazzer C., Canonica G.W., Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1):54-57. doi: 10.1016/S0091-6749(00)90177-5.
13. Storms W.W. Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):131-140. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62167-9.
14. Lei F., Zhu D., Sun J., Dong Z. Effects of minimal persistent inflammation on nasal mucosa of experimental allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):e23-28. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3414.
15. Rondón C., Campo P., Togias A., Fokkens W.J., Durham S.R., Powe D.G., Mullol J., Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460-1467. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.
16. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Гаращенко Т.И. Дифференциальный подход к использованию ирригационно-элиминационной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(3):24-27. doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-24-27.
17. Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Особенности назначения антигистаминных препаратов в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2017;(9):120-123. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-120-123.
18. Delpon E., Valenzuela C., Tamargo J. Blockade of cardiac potassium and other channels by antihistamines. *Drug Saf*. 1999;21(1):11-18, discussion 81-87:11-18. doi: 10.2165/00002018-199921001-00003.
19. Самсыгина Г.А. Хронический кашель у детей и его лечение. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2015;(2):24-28. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2015/khronicheskii_kashel_u_detey_ego_lechenie/.
20. Баранова И.А., Марченко Я.В. Хронический кашель: дифференцированный подход к диагностике и лечению. *Лечащий врач*. 2003;(8):44-47. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/08/4530640/>.
21. Ревякина В.А., Гаращенко Т.И., Самохват А.М. Аллергический ринит или аденоидные вегетации/аденоидит. Где истина? *Российский аллергологический журнал*. 2014;(1):59-63. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/journal/pdf/2014/2014-1/1-2014.pdf>.
22. Агафонов А.С., Ревякина В.А., Филатова Т.А. Фенистил. Возможности применения у детей. *Практика педиатра*. 2008;(5):2-4.
23. Царев С.В. Антигистаминная терапия в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(11):136-139. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-136-139.
24. Гаращенко Т.И., Бойкова Н.Э. Затрудненное носовое дыхание и аллергический ринит у детей. *Медицинский совет*. 2015;(6):72-78. doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-72-78.

References

1. Ryazancev S.V., Goncharov O.I. Allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical council*. 2018;(20):76-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79.
2. Wheatley L.M., Togias A. Allergic rhinitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):456-463. doi: 10.1056/NEJMc1412282.
3. Annesi-Maesano I., Didier A., Klossek M., Chana I., Moreau D., Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy*. 2002;57(2):107-114. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.1o3170.x.
4. Mokronosova M.A., Tarasova G.D., Protasov P.G., Smolnikova E.V., Sergeev A.V. Eosinophilic cationic protein as a marker of allergic inflammation of nasal mucosa. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2007;9(4-5):467-472. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-467-472.
5. Tarasova G.D. (ed.). *Allergic rhinoconjunctivitis in children*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017, 128 p. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439555.html>.
6. Kojima T., Go M., Takano K., Kurose M., Ohkuni T., Koizumi J., et al. Regulation of Tight Junctions in Upper Airway Epithelium. *Biomed Res Int*. 2013;947072. doi: 10.1155/2013/947072.
7. Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Vanheel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043-1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
8. Gentile D.A., Skoner D.P. Viral rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(3):227-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11892040>.
9. Skoner D.P., Gentile D.A., Fireman P., Cordero K., Doyle W.J. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(4):303-336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686422>.
10. Kuznetsova L.V. Features of ARVI therapy in patients with allergic diseases. *Ukrains'kiy medichnyi chasopis = Ukrainian Medical Journal*. 2012;(6):46-51. (In Russ.) Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2012_6_16.
11. Zajceva O.V. Acute respiratory infections in patients with allergies. *Lechashchii vrach = Attending Physician*. 2006;(9):13-16. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2006/09/4534367/>.
12. Ricca V., Landi M., Ferrero P., Bairo A., Tazzer C., Canonica G.W., Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1):54-57. doi: 10.1016/S0091-6749(00)90177-5.
13. Storms W.W. Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):131-140. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62167-9.
14. Lei F., Zhu D., Sun J., Dong Z. Effects of minimal persistent inflammation on nasal mucosa of experimental allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):e23-28. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3414.
15. Rondón C., Campo P., Togias A., Fokkens W.J., Durham S.R., Powe D.G., Mullol J., Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460-1467. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.
16. Tarasova G.D., Mirzabekyan E.V., Garaschenko T.I. Differentiated approach to irrigation and elimination therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(3):24-27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-24-27.
17. Glushkova E.F., Surovenko T.N. Features of prescribing antihistamines in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):120-123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-120-123.
18. Delpon E., Valenzuela C., Tamargo J. Blockade of cardiac potassium and other channels by antihistamines. *Drug Saf*. 1999;21(1):11-18, discussion 81-87:11-18. doi: 10.2165/00002018-199921001-00003.
19. Samsygina G.A. Chronic cough in children and treatment. *Consilium Medicum. Peditaria (Pril.)* 2015;(2):24-28. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2015/khronicheskii_kashel_u_detey_ego_lechenie/.

- try-02-2015/khronicheskiy_kasheL_u_detey_i_ego_lechenie/.
20. Baranova I.A., Marchenko YA.V. Chronic cough: a differentiated approach to diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2003;(8):44-47. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/08/4530640/>
 21. Revyakina V.A., Garaschenko T.I., Samohvat A.M. Allergic rhinitis or adenoid vegetations/adenoids. Where is the truth? *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2014;(1):59-63. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/journal/pdf/2014/2014-1/1-2014.pdf>.
 22. Agafonov A.S., Revyakina V.A., Filatova T.A. Fenistil. Possibilities of use in children. *Praktika peditra = Pediatric practice*. 2008;(5):2-4. (In Russ.)
 23. Tsarev S.V. Antihistamine therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(11):136-139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-136-139>.
 24. Garaschenko T.I., Boikova N.E. Impaired nasal breathing and allergic rhinitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(6):72-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-6-72-78>.

Информация об авторах:

Тарасова Галина Дмитриевна, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mai.ru

Сапожников Яков Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: 8-916-526-16-60, e-mail: admin@otolar.ru

Information about the authors:

Galina D. Tarasova, Principal Researcher, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Building 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Tat'yana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Building 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mai.ru

Yakov M. Sapozhnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Building 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: fibrilla@mail.ru

Почему острые респираторные инфекции у детей остаются актуальной проблемой? Особенности течения, возможности профилактики и лечения

Е.В. Каннер¹, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru
А.В. Горелов^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: agorelov_05@mail.ru
Д.В. Печкуров², ORCID: 0000-0002-5869-2893, e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru
М.Л. Максимов^{3,4}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
А.С. Ермолаева⁵, ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

² Самарский государственный медицинский университет; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье приведены литературные данные об особенностях иммунной системы, противоинфекционного иммунитета, включая местную защиту респираторного тракта (лимфоэпителиальная глоточная система), у детей раннего и дошкольного возраста, обуславливающих их более высокую заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Этот возрастной период характеризуется «физиологической» гуморальной иммунной недостаточностью, сниженной активацией системы комплемента, недостаточным синтезом цитокинов, в т. ч. интерферонов, Т-клеточной иммуносупрессией, нарушением межклеточной кооперации, слабой функциональной активностью натуральных киллеров и фагоцитов. Несмотря на имеющийся большой арсенал средств и методов профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, необходим поиск новых подходов с учетом особенностей иммунного статуса у детей раннего возраста.

В статье приведены возможности управления системой врожденного и адаптивного иммунитета медикаментозными средствами, в частности путем использования бактериального лизата Бронхо-мунал®. Подробно представлена иммунорегулирующая роль бактериальных лизатов. Дано патогенетическое обоснование использования бактериального лизата Бронхо-мунал® для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у детей, в т. ч. у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, ЛОР-патология, бактериальные лизаты, ОМ-85

Для цитирования: Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Почему острые респираторные инфекции у детей остаются актуальной проблемой? Особенности течения, возможности профилактики и лечения. *Медицинский совет*. 2019;(17):198-206. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-198-206.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Why do acute respiratory infections in children remain a pressing problem? Current, prevention and treatment options

Ekaterina V. Kanner¹, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru
Aleksandr V. Gorelov^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: agorelov_05@mail.ru
Dmitriy V. Pechukov², ORCID: 0000-0002-5869-2893, e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru
Maxim L. Maksimov^{3,4}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
Anna S. Ermolayeva⁵, ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

¹ Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor»; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation»; liter B, 165, Karl Marx Avenue, Samara, 443079, Russia

³ Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 11, Musthari St., Kazan, 420012, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): p. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Literary data on peculiarities of immune system, anti-infectious immunity, including local protection of respiratory tract (lymphatic-epithelial pharyngeal system), in children of early and preschool age, causing their higher incidence of acute respiratory infections (ARI) are given in the article. This age period is characterized by «physiological» humoral immune deficiency, reduced activation of the complement system, insufficient synthesis of cytokines, including interferons, T-cell immunosuppression, impaired intercellular cooperation, poor functional activity of natural killers and phagocytes. Despite the large range of means and methods of prophylaxis of infectious and inflammatory diseases of viral and bacterial etiology, it is necessary to search for new approaches taking into account the peculiarities of immune status in young children.

The article presents the possibilities of controlling the system of congenital and adaptive immunity with medications, in particular, by using the bacterial lysate Broncho-munal®. The immunoregulatory role of bacterial lysates is presented in detail. The pathogenetic substantiation of the use of bacterial lysate Broncho-munal® for the prevention of acute respiratory infections in children, including children with recurrent respiratory infections is given.

Keywords: acute respiratory infections, recurrent respiratory infections, ENT pathology, bacterial lysates, OM-85

For citation: Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V., Maksimov M.L., Ermolayeva A.S. Why do acute respiratory infections in children remain a topical problem? Peculiarities of the current, possibilities of prevention and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):198-206. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-198-206.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующие позиции среди детских заболеваний. Это можно связать с тем, что на сегодняшний момент известно около 300 возбудителей ОРИ, с учетом отдельных серотипов, при этом до 90% всех заболеваний у детей вызывают респираторные вирусы. В каждой возрастной когорте имеются дети, отличающиеся от сверстников значительно более высоким уровнем респираторной заболеваемости. По данным разных авторов, дети с частыми респираторными инфекциями составляют 14–18% общей популяции детского населения, хотя некоторые называют более высокие цифры – до 40 и даже 50%, что, вероятно, связано с неоднозначностью критериев оценки.

Актуальность рекуррентных (часто повторяющихся) респираторных инфекций у детей объясняется тем, что, помимо медицинских, эта проблема имеет и социально-экономические аспекты. Частые ОРИ приводят к значительным материальным потерям, отрицательно сказываются на социальной и педагогической адаптации детей, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни в целом.

Рекуррентные респираторные инфекции (РРИ), особенно в раннем детском возрасте – до начала активной социализации, требуют исключения разнообразной наследственной, врожденной или приобретенной патологии (муковисцидоза, пороков развития бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, первичных иммунодефицитов).

В мировом масштабе рецидивирующие ОРИ у детей создают трудности для семей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами.

Эти заболевания характеризуются симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением слизистых оболочек дыхательных путей. По данным

А.Л. Заплатникова и соавт. [1, 2], было показано, что у 48% детей с частой заболеваемостью ОРИ была хроническая ЛОР-патология. В то же время И.А. Кравченко [3] отмечает, что хроническая патология ЛОР-органов формируется в основном к 5–6 годам жизни. Но, сформировавшись, она уже сама способствует частым ОРИ, и только излечение от ЛОР-патологии снижает частоту ОРИ у детей до возрастной нормы. Это хронический тонзиллит, хронический аденоидит, а также гипертрофия небных миндалин II–III степени и гипертрофия глоточной миндалины (аденоидов) II–III степени [4]. Гипертрофия небных миндалин II–III степени чаще всего развивается на фоне рецидивирующих ангин (тонзиллитов/тонзиллофарингитов) и кариеса зубов, а также после таких детских инфекционных заболеваний, как скарлатина и корь. Ребенок жалуется на дискомфорт в горле, речь у него становится неразборчивой и нечеткой, с неправильным произношением некоторых согласных, сон становится беспокойным, ребенок часто храпит во сне и кашляет. Успеваемость в школе у детей заметно снижается. Лечение данного заболевания становится необходимой задачей ЛОР-врачей и часто заканчивается хирургическим вмешательством. Надо сказать, что после хирургического вмешательства в большинстве случаев частые респираторные заболевания у ребенка прекращаются. Гипертрофия аденоидов (глоточной миндалины) обычно развивается у детей старше 5–7 лет. II степень гипертрофии миндалины на $\frac{1}{2}$ перекрывает воздухоносные пути, при III степени аденоидные разрастания отмечаются уже в более чем $\frac{2}{3}$ отверстия полости носа. При гипертрофии аденоидов часто возникают ОРИ, которые протекают с длительным насморком и кашлевым синдромом верхних дыхательных путей (ВДП) (синдромом постназального затекания слизи). Наблюдается явное нарушение носового дыхания: храп и громкое сопение во сне, снижение тембра голоса, рот открыт. Если вовремя диагностировать гипертрофию аденоидов, ее устраняют консервативным лечением. Если

аденоиды разрослись до III степени и закрывают воздухоносные пути почти на $\frac{2}{3}$, то носовое дыхание сильно затруднено, ребенок дышит ртом, характерны затыжной насморк и кашлевой синдром ВДП, а закупорка отверстий слуховых трубок резко снижает слух. Кроме того, отмечаются гнусавость голоса, храп и сопение во сне, частое развитие отитов, постоянное воспаление придаточных пазух носа [4].

Хронический аденоидит является следствием перенесенного острого воспалительного процесса в гипертрофированной глоточной миндалине. Как правило, при аденоидите инфекция обусловлена стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой и другими бактериями. Может развиваться и грибковый аденоидит, вызванный грибами рода *Candida spp.* Диагностируется данная патология в основном у ребенка старше 6–7 лет. Заболевание проявляется гнойными или слизисто-гнойными выделениями из носа, приоткрытым ртом, нарушением сна ночью и сонливостью в дневное время, сопением и храпом во сне, ночным кашлем из-за стекания слизи по задней стенке глотки, повышением утомляемости, нарушением внимания, памяти, повторяющимися головными болями. У ребенка отмечаются частые ОРВИ, которые сопровождаются затыжным длительным ринитом. Очень часто наблюдаются симптомы рецидивирующих средних отитов, евстахиитов и синуситов [4, 5].

Многие авторы говорят о нарастании частоты заболеваемости ОРВИ среди детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет, что является всеобщей закономерностью и прослеживается у детей во всех странах мира независимо от экономического уровня их развития и связано с общебиологическими генетически детерминированными процессами формирования иммунитета у человека, с возрастными особенностями развития иммунной системы [6, 7].

Помимо того, что такие структурные особенности верхних и нижних дыхательных путей у детей, как относительная узость просветов, мягкость слизистых оболочек и обилие кровеносных сосудов, способствуют развитию инфекций, иммунная система также имеет особые функциональные характеристики, а ее становление и развитие у ребенка происходит в течение 15 лет.

Так, у детей первых месяцев жизни развивается преимущественно первичный иммунный ответ с синтезом низкоаффинных полиспецифических антител – IgM. Местный иммунитет также ослаблен. Незрелость иммунной системы проявляется обычно повышенной чувствительностью таких детей к респираторным вирусным инфекциям (аденовирусам, вирусам гриппа и парагриппа, РСВ). К этому периоду среди новорожденных выявляются дети, для которых характерно относительно более частое возникновение и длительное течение инфекций. Это своеобразный индикатор того, что у части из них могут иметься определенные типы первичных генетических дефектов иммунной системы (преимущественно В-зависимых) [8].

На втором году жизни ребенка иммунная система уже в большей степени переключается на образование антител класса IgG (вначале приобретает возможность син-

теза IgG1, IgG3, а затем IgG2 и IgG4). Однако в этот период у детей снижена противoinфекционная защита местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей (BALT) и кишечника (GALT), в связи с чем дети сохраняют повышенную чувствительность к бактериальным и вирусным возбудителям. Это связано с недостаточностью регуляторной функции CD4+Tх 1-го типа, продукции γ -интерферона, взаимодействия CD4+Tх 2-го типа с В-лимфоцитами [8].

Со второго полугодия жизни у детей интенсивно развивается лимфоэпителиальная глоточная система. Обычно происходит постепенное формирование небных миндалин, которые у большинства детей появляются в последней четверти первого года жизни. Реже они выявляются уже на 6–7-м месяце жизни. Формирование небных миндалин завершается в возрасте 3–5 лет. На втором году жизни начинается формирование глоточной миндалины с завершением процесса к 5–7 годам [5, 7]. Таким образом, у большинства детей раннего возраста лимфоэпителиальная глоточная система еще не завершила морфофункциональное развитие и не может обеспечить достаточную защиту от инфекции.

Четвертый период проявляется между 4-м и 6-м годами. К 4–6 годам у большинства детей иммунологические параметры уже близки к уровню взрослых. Иммунная система ребенка имеет достаточный персональный опыт по организации специфической защиты от естественной локальной и системной инфекции, а также иммунного ответа на вакцинные препараты.

Особенностью иммунной системы детей с РПИ является:

■ Сниженный уровень секреторного иммуноглобулина А или его селективный дефицит: снижение уровня сывороточного IgA ниже 0,05 г/л у детей старше 4 лет (у детей до 4 лет может отмечаться транзиторная иммунологическая недостаточность, обусловленная поздним стартом созревания иммунной системы) [4, 9, 10]. Наиболее характерными для селективного дефицита IgA являются бактериальные фарингиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии, отиты и синуситы.

■ Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) – дефект синтеза антител. Снижение продукции иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза. Диагноз основывается на значительном снижении трех, реже двух основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) при нормальном или несколько сниженном числе В-клеток, а также нарушении специфического ответа и генетических исследованиях [4, 9, 10].

■ Агаммаглобулинемия – нарушение созревания В-лимфоцитов. Критерием диагноза является снижение концентрации сывороточного IgG менее 200 мг/л при отсутствии IgA, IgM и циркулирующих В-лимфоцитов. К основным клиническим проявлениям относятся повторные бактериальные ОРВИ, но могут быть и заболевания ЖКТ, реже – кожи [4, 9, 10].

■ Селективный дефицит субклассов IgG – резкое снижение концентрации сывороточных IgG при нормальном или высоком содержании IgM. Клинически гиперIgM-

синдром характеризуется повторными, иногда тяжело протекающими ОРИ (синуситами, бронхитами и пневмониями) бактериальной этиологии и вызванными в т.ч. *Pneumocystis carinii*. Часто отмечается гипертрофия лимфоузлов и миндалин, небных и глоточной [9, 10]. Дефицит подкласса IgG2 и/или изотипов Ig проявляется развитием на фоне частых ОРИ преимущественно бактериальной природы рецидивирующих пневмоний и рецидивирующих синуситов.

Несмотря на то что ОРИ по своей природе преимущественно вирусные, они являются основным источником злоупотребления антибиотиками и влекут за собой не только неудачи терапии, но и существенный рост расходов на здравоохранение [11–16]. Иммунологическая незрелость и экологические факторы (например, частые социальные контакты, загрязнение окружающей среды и др.) подвергают детей повышенному риску рецидивов ОРИ [15–19]. ОРИ в раннем возрасте, и особенно эпизоды вирус-индуцированного свистящего дыхания, являются существенным фактором риска развития бронхиальной астмы в старшем возрасте [15, 17, 18]. Мероприятия для пациентов и просвещение родителей, а также активная иммунизация при наличии вакцин играют определенную роль в профилактике ОРИ и ее последствий [16]. Однако трудности, связанные с изменением поведения и отсутствием вакцин против большинства патогенных организмов, ответственных за развитие ОРИ, создают потребность в других профилактических стратегиях [16, 20]. Доказана возможность контроля респираторных инфекций с помощью методов, основанных на неспецифической модуляции иммунных реакций [19].

В 1980–1990-е гг. и несколько позднее в России продемонстрирована эффективность бактериальных лизатов, которая лежит в основе их рекомендации в качестве безопасных средств неспецифической профилактики ОРИ у детей и взрослых [21, 22].

Бактериальные лизаты существуют в виде механически фракционированных частиц или химически разрушенных лиофилизированных клеток, полученных из патогенных штаммов бактерий, ответственных за инфекции дыхательных путей. Бактериальные лизаты могут вводиться перорально, интраназально или сублингвально; последние два пути активизируют местный слизистый иммунитет на уровне эпителия и подслизистой оболочки дыхательных путей [23]. Наиболее часто используемым бактериальным лизатом является препарат ОМ-85, также известный как Бронхо-мунал, который представляет собой лиофилизированные экстракты возбудителей ОРИ: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* [24].

Влияние бактериальных лизатов на иммунную систему было описано еще в 1994 г. Ruedl C.H. и соавт., а также в 1995-м Dunkley M.L. и соавт. в экспериментальных исследованиях на мышах, показавших отчетливое повышение уровня специфических иммуноглобулинов класса А (IgA) [25, 26]. Усиление выработки IgA и секреторного

IgA (sIgA) обусловлено стимуляцией Toll-подобных рецепторов (TLRs) дендритных клеток, основной функцией которых в рамках развития врожденного иммунного ответа является быстрое опознавание инфекционных патогенов (бактерий, вирусов, грибов) и сигнализация об их несанкционированном проникновении через анатомические барьеры. Таким образом, они регулируют активность врожденного иммунитета и обеспечивают взаимосвязь с приобретенным иммунитетом через антиген-презентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки).

Активные ингредиенты ОМ-85 устойчивы к желудочному транзиту, достигая Пейеровых бляшек кишечника, индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Это является ключевым шагом в предотвращении респираторных инфекций, индуцированном перорально, обеспечивая индукцию синтеза антител непосредственно в респираторном тракте и в русле циркулирующей крови, таким образом, повышая уровень защиты от респираторных инфекционных агентов и снижая вероятность развития бактериальных осложнений (рис. 1) [11, 27–30].

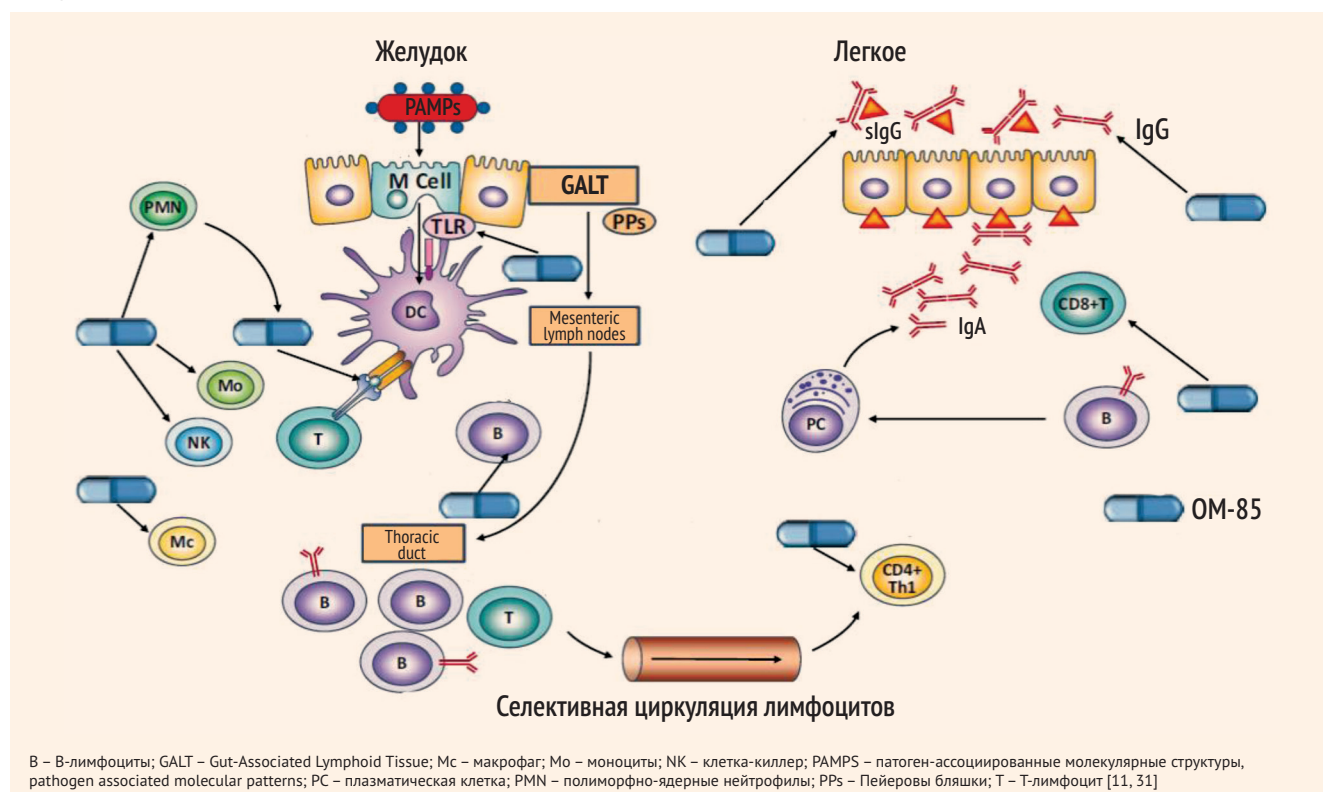
Hong Luan и соавт. [32] установили, что основными молекулярными целями бактериального лизата ОМ-85 являются TLR4 и TLR2, активация которых индуцирует активность митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и фактора транскрипции NF-κB, что определяет продукцию провоспалительных Th1-ассоциированных цитокинов (рис. 2) [23].

Под воздействием ОМ-85 происходит ускорение многих иммунологических реакций: опсонизации, фагоцитоза, экспрессии рецепторов для интерлейкина-2 (ИЛ-2), простагландинов E2, натуральных киллеров, интерферона-α, интерферона-β и интерферона-γ, фактора некроза опухоли α, повышение уровня лизоцима в слюне, а также снижение синтеза ИЛ-4, ИЛ-12, концентрации IgE в крови [33].

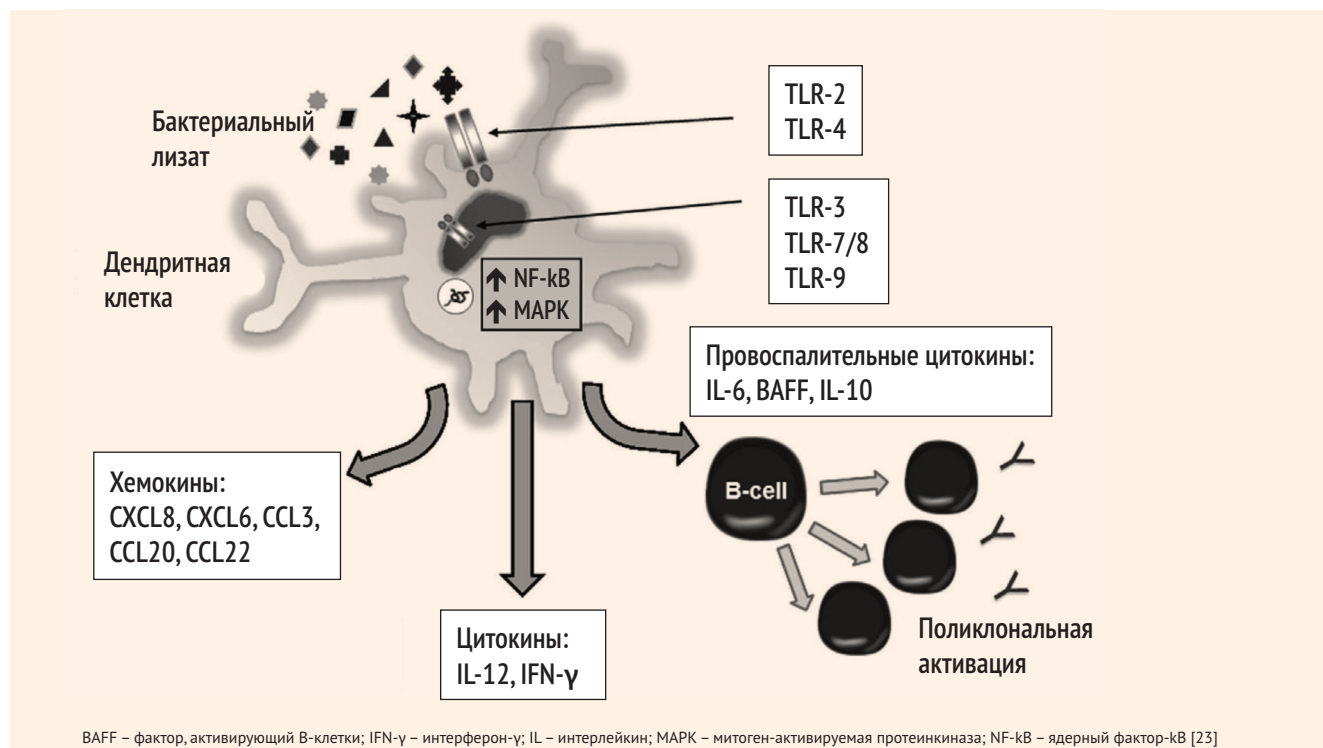
Эффективность ОМ-85 была изучена и доказана в нескольких рандомизированных клинических испытаниях и в серии систематических обзоров и метаанализов, показавших терапевтический эффект при различных респираторных заболеваниях (табл.). Следует констатировать наивысший уровень доказательности (А) и степень (силу) вытекающих из них рекомендаций (Ia) по профилактическому применению этого иммуностимулятора [33–38].

Особый интерес вызывают результаты исследований, которые посвящены лечебному эффекту ОМ-85. Так, в многочисленных исследованиях по изучению продолжительности ОРИ при использовании ОМ-85 отражена тенденция к снижению продолжительности заболевания в среднем на 3 дня [19, 36, 39]. Применение ОМ-85 с лечебной целью во время ОРИ способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания: интоксикационного синдрома, катаральных явлений, предотвращению развития бактериальных осложнений, а также снижению выраженности бронхообструкции и уменьшению продолжительности хрипов в легких [40, 41].

- **Рисунок 1.** Иммуномодуляторная активность OM-85
 ● **Figure 1.** Immunomodulatory activity of OM-85



- **Рисунок 2.** Провоспалительное действие бактериального лизата
 ● **Figure 2.** Proinflammatory effect of bacterial lysate



- **Таблица.** Краткая характеристика систематических обзоров, подтверждающих эффективность бактериального лизата ОМ-85
- **Table.** Brief description of systematic reviews confirming the effectiveness of the bacterial lysate OM-85

Авторы	Год	Количество исследований	Количество пациентов	Результат
C. Steurer-Stey и соавт. [34]	2004	13	2 721	Подтверждена профилактическая эффективность пероральных бактериальных лизатов ОМ-85, LW-50020 и SL-04 в снижении тяжести и длительности последующих обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического бронхита
M. D. Sprengle и соавт. [35]	2005	13	2 066	Суммарные данные 3 из включенных в обзор клинических испытаний, выполненных на достаточно однородных группах больных ХОБЛ, указывают на выраженный тренд к снижению (17%) частоты обострений этого заболевания. В 4 из 9 разнородных исследований на больных хроническим бронхитом была показана способность ОМ-85 снижать частоту обострений бронхита
U.B. Schaad [36]	2010	8	851	ОМ-85 снижал на 26,2% частоту возникновения инфекций в течение как минимум 6 месяцев наблюдения у пациентов, имевших исходно 3 и более эпизода респираторных инфекций в год, и подтверждена целесообразность применения этого иммуностимулятора для предотвращения респираторных инфекций у детей с высоким риском их развития
B.E. Del-Rio-Navarro и соавт. [19]	2012	35	4 060	Иммуномодуляторы, в т. ч. ОМ-85, следует назначать детям с доказанной высокой восприимчивостью к респираторным инфекциям, так как в 9 исследованиях (852 пациента) показано снижение на 40% повторных инфекций у детей при приеме ОМ-85
Yin J. и соавт. [37]	2018	53	4 851	ОМ-85 снижает более чем в два раза частоту инфекций в сравнении с контрольной группой. Доказаны существенное снижение потребности антибиотиков, сокращение продолжительности респираторных инфекций и таких их симптомов, как лихорадка, кашель и хрипы, увеличение уровней IgG, IgA или IgM в сыворотке крови, а также экспансия CD3+CD4+ и/или CD3+CD8+-популяций Т-лимфоцитов в периферической крови

Целесообразно назначение ОМ-85 с первых дней ОРИ, когда необходима быстрая стимуляция противомикробной защиты. Это актуально еще и по причине того, что начало действия адаптивных (антителозависимых) составляющих фармакологического действия ОМ-85 стартует на 4–5-е сутки от начала приема, что совпадает со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций [38]. ОМ-85 достоверно уменьшает потребность в применении антибактериальных препаратов, что было подтверждено в исследовании Gutiérrez-Tarango M.D. и соавт. (2001) [42]. Авторы наблюдали снижение назначений антибиотиков на 45% ($2,46 \pm 2,08$ в ОМ-85-группе против $4,46 \pm 2,08$ в группе плацебо, доверительный интервал 95%), в связи с чем использование ОМ-85 можно рассматривать как метод, направленный на снижение риска формирования антимикробной резистентности [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день эффективность и безопасность ОМ-85 при респираторных инфекциях продемонстрирована в десятках клинических исследованиях. Согласно этим данным, результатам метаанализов, применение перорального препарата Бронхо-мунал (ОМ-85) является патогенетически обоснованным и эффективным методом профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей, в т. ч. у детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта. Обнадеживающие данные о снижении потребления антибиотиков, облегчении симптомов и продолжительности болезни представляют собой логическую альтернативу традиционной терапии.



Поступила / Received 18.09.2019
Отрецензирована / Review 28.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

1. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия*. 2015;94(4):215–221. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf.
2. Заплатников А.Л., Иванов В.А., Шарапова Н.В. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *РМЖ*. 2007;21(302):389–408. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Chasto_boleyuschie_deti_prichiny_nedostatochnoy_effektivnosti_ozdorovleniya_i rezervy_immunoprofilaktiki/.
3. Кравченко И.А. Заболеваемость детей дошкольного возраста по данным выборочного исследования. *Детская больница*. 2013;2(2):6–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21566537>.
4. Самсыгина Г.А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия*. 2019;98(1):193–200. Режим доступа: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=368§ion=5457>.
5. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 432 с.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. *Педиатрия*. 2005;(1):66–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostics-i-terapii>.
7. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего воз-

- раста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(3):12-9. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
8. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. *Медицинские новости*. 2009;(5):7-16. Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4299>.
9. Slatter M.A., Gennerly A.R. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):389–396. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x.
10. ПРАКТИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичных иммунодефицитов гуморального звена. М., 2014. 35 с. Режим доступа: <http://nrcii.ru/docs/pid.pdf>.
11. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018;18(3):198–209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433.
12. Schroeck J.L., Ruh C.A., Sellick J.A. Jr., Ott M.C., Mattappallil A., Mergenhagen K.A. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;(59):3848–3852. doi: 10.1128/AAC.00652-15.
13. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997;(278):901–904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302241>.
14. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C., Stockmann C., Anderson E.J., Grijalva C.G., Self W.H., Zhu Y., Patel A., et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
15. Toivonen L., Karpinen S., Schuez-Havupalo L., Teros-Jaakkola T., Vuononvirta J., Mertsola J., He Q., Waris M., Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;(35):e362–e369. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
16. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;(4):1–10. doi: 10.5812/pedinfect.31039.
17. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;(282):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
18. Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. The role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826–834. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61380-3.
19. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sierra-Mongon J.L. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evidence-Based Child Health*. 2012;(7):629–717. doi: 10.1002/ebch.1833.
20. Greenberg H.B., Piedra P.A. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;(23):S254–S261. doi: 10.1097/01.inf.0000144756.69887.f8.
21. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Хабибуллина Е.В. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):44–48. Режим доступа: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=384>.
22. Guani-Guerra E., Negrete-Garcia M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Teran L.M. Human beta-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*. 2011;(42):189e194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.003.
23. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;(114):364–9. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
24. Рябова М.А., Галкина О.В., Пестякова Л.В., Пособило Е.Е. К вопросу о консервативном лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(3):51–54. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2016/k_voprosu_o_lechenii_ostrykh_zabolevaniy_verkhnikh_dykhatelnykh_putey/.
25. Dunkley M.L., Pabst R., Cripps A. An important role for intestinally derived T cells in respiratory defence. *Immunol Today*. 1995;16(5):231–236. doi: 10.1016/0167-5699(95)80165-0.
26. Ruedl C.H., Fruhwirth M., Wick G., Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):150–154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7496936?dopt=Abstract>.
27. Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V., Musso T., Tabbia G., Bardessono M., Pasquali Ch., Mantovani A., Sozzani S., Bosisio D. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
28. Pasquali C., Salami O., Taneja M., Gollwitzer E.S., Trompette A., Pattaroni C., Yadava K., Baue J., Marsland B.J. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med*. 2014;(1):41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.
29. Manolova V., Flace A., Jeandet P., Bessler W.C., Pasquali C. Biomarkers induced by the immunomodulatory bacterial extract OM-85: unique roles for Peyer's patches and intestinal epithelial cells. *J Clin Cell Immunol*. 2017;(8):494. doi: 10.4172/2155-9899.1000494.
30. Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunol Lett*. 2001;(76):63–67. doi: 10.1016/S0165-2478(00)00326-6.
31. Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;(4):699–710. doi.org/10.1038/nri1439.
32. Luan H., Zhang Q., Wang L., Wang Ch., Zhang M., Xu X., Zhou H., Li X., Xu Q., He F., Yuan J., Lv Y. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4 – and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(7):526–536. doi: 10.1089/jir.2013.0077.
33. Блохин Б.М., Стешин В.Ю. Опыт применения лизатов бактерий OM-85 в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2017;(2):48–53. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_48.pdf.
34. Steurer-Stey C., Bachmann L.M., Steurer J., Tramèr M.R. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest*. 2004;126(5):1645–1655. doi: 10.1378/chest.126.5.1645.
35. Sprengle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD*. 2005;2(1):167–175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136978>.
36. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.
37. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198–209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
38. Калужин О.В. OM-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;(3):77–82. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933/>.
39. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidisciplin Respir Med*. 2013;8(1):33. doi: 10.1186/2049-6958-8-33.
40. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Токарева Н.М., Бабищ В.Л. Бактериальные лизаты как ключевой медикаментозный компонент профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2015;(5):95–101. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/bakterialnye-lizaty-kak-klyuchevoy-medikamentoznyy-komponent-profilaktiki-i-lecheniya-ostrykh-respiratornyh-infektsiy-u-detey>.
41. Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):763–769. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
42. Gutiérrez-Tarango M.D. et al. Safety and efficacy of two courses of OM-85 in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119(1):742–748. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
43. Дронов И.А., Денисова А.Р. Бактериальный лизат OM-85: вопросы эффективности у детей и потенциальная роль в сдерживании роста антимикробной резистентности. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):76–83. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-76-83.

References

- Zaplatnikov A.L., Girina A.L. More on frequently ill children problematics. *Pediatrriya = Pediatra*. 2015;94(4):215–221. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf.
- Zaplatnikov A.L., Ivanov V.A., Sharapova N.V. *RMZH = RMJ*. 2007;21(302):389–408. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrriya/Chasto_boleyuschie_deti_prichiny_nedostatochnoy_effektivnosti_ozdorovleniya_i_rezervy_immunoprofilaktiki/.
- Kravchenko I.A. Morbidity of preschool age children according to a sampling study. *Detskaya bol'nitsa = Children's Hospital*. 2013;2(2):6–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21566537>.
- Samsygina G.A. Differential diagnostics of causes of frequent acute respiratory infections in children. *Pediatrriya = Pediatra*. 2019;98(1):193–200. (In Russ.) Available at: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=368§ion=5457>.
- Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. *Pediatric otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2002. 432 c. Available at: <http://www.bookshare.net/books/med/bogomolskiy-mr/2002/files/detskayaotorinolaringooliya2002.pdf>.
- Samsygina G.A. Children with frequent acute respiratory infections: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Pediatrriya = Pediatra*. 2005;1(1):66–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-dagnostiki-i-terapii>.
- Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):12–21. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
- Titov L.P., Kiril'chik E.YU., Kanashkova T.A. Peculiarities of the structure, development and functioning of the immune system of the child's body. *Meditsinskie novosti = Medical news*. 2009;5(5):7–16. (In Russ.) Available at: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4299>.
- Slatter M.A., Gennery A.R. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):389–396. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x.
- RAACI. *Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of primary immunodeficiency of the humoral link*. Moscow, 2014. 35 c. (In Russ.) Available at: <http://nrcii.ru/docs/pid.pdf>.
- Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018;18(3):198–209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433.
- Schroek J.L., Ruh C.A., Sellick J.A. Jr., Ott M.C., Mattappallil A., Mergenhausen K.A. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):3848–3852. doi: 10.1128/AAC.00652-15.
- Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997;278(9):901–904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302241>.
- Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C., Stockmann C., Anderson E.J., Grijalva C.G., Self W.H., Zhu Y., Patel A., et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
- Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Teros-Jaakkola T., Vuononvirta J., Mertsola J., He Q., Waris M., Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e362–e369. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
- Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):1–10. doi: 10.5812/pedinfest.31039.
- Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282:20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
- Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. The role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826–834. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61380-3.
- Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.L. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evidence-Based Child Health*. 2012;7(7):629–717. doi: 10.1002/ebch.1833.
- Greenberg H.B., Piedra P.A. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):S254–S261. doi: 10.1097/01.inf.0000144756.69887.f8.
- Malakhov A.B., Kolosova N.G., Khabibullina E.V. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2015;4(4):44–48. (In Russ.) Available at: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=384>.
- Guani-Guerra E., Negrete-Garcia M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Teran L.M. Human beta-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*. 2011;42(1):189e194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.003.
- Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(3):364–9. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
- Ryabova M.A., Galkina O.V., Pestakova L.V., Posobilo E.E. On the issue of conservative treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Pediatrriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;3(3):51–54. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrriya/pediatry-03-2016/k_voprosu_o_lechenii_ostrykh_zabolevaniy_verkhnikh_dykhatelnykh_putey/.
- Dunkley M.L., Pabst R., Cripps A. An important role for intestinally derived T cells in respiratory defence. *Immunol Today*. 1995;16(5):231–236. doi: 10.1016/0167-5699(95)80165-0.
- Ruedl C.H., Fruhwirth M., Wick G., Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):150–154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7496936?dopt=Abstract>.
- Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V., Musso T., Tabbia G., Bardessono M., Pasquali Ch., Mantovani A., Sozzani S., Bosisio D. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
- Pasquali C., Salami O., Taneja M., Gollwitzer E.S., Trompette A., Pattaroni C., Yadava K., Baue J., Marsland B.J. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med*. 2014;1(1):41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.
- Manolova V., Flace A., Jeandet P., Bessler W.C., Pasquali C. Biomarkers induced by the immunomodulatory bacterial extract OM-85: unique roles for Peyer's patches and intestinal epithelial cells. *J Clin Cell Immunol*. 2017;8(4):494. doi: 10.4172/2155-9899.1000494.
- Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunol Lett*. 2001;76(3):63–67. doi:10.1016/S0165-2478(00)00326-6.
- Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(4):699–710. doi.org/10.1038/nri1439.
- Luan H., Zhang Q., Wang L., Wang Ch., Zhang M., Xu X., Zhou H., Li X., Xu Q., He F., Yuan J., Lv Y. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4 – and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(7):526–536. doi: 10.1089/jir.2013.0077.
- Blokhin B.M., Steshin V.Yu. Experience of application of OM-85 bacterial lysates in treatment of acute respiratory infections in children. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2017;2(2):48–53. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_48.pdf.
- Steurer-Stey C., Bachmann L.M., Steurer J., Tramèr M.R. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest*. 2004;126(5):1645–1655. doi: 10.1378/chest.126.5.1645.
- Sprenkle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD*. 2005;2(1):167–175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136978>.
- Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.
- Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198–209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.

38. Kalyuzhin O.V. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung disease: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2018;(3):77-82. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933/>.
39. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidisciplin Respir Med*. 2013;8(1):33. doi: 10.1186/2049-6958-8-33.
40. Abaturov O.Ye., Agafonova O.O., Tokareva N.M., Babych V.L. Bacterial lysates as a key drug component of the prevention and treatment for acute respiratory infections in children. *Zdorov'e rebenka = Child health*. 2015;(5):95-101. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/bakterialnye-lizaty-kak-klyuchevoy-medikamentoznyy-komponent-profilaktiki-i-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-detey>.
41. Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):763-769. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
42. Gutiérrez-Tarango M.D. et al. Safety and efficacy of two courses of OM-85 in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119(1):742-748. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
43. Dronov I.A., Denisova A.R. Bacterial lysate OM-85: efficacy in children and potential role in the prevention of antimicrobial resistance. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):76-83. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-76-83.

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, клинический отдел инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; e-mail: ekanner@mail.ru

Горелов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры детских болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: agorelov_05@mail.ru

Печкуров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б; e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Ермолаева Анна Саввична, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [mma-ermolaeva@mail.ru](mailto:mmma-ermolaeva@mail.ru)

Information about the authors:

Kanner Ekaterina Valer'yevna, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor»; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; e-mail: ekanner@mail.ru

Gorelov Aleksandr Vasil'yevich, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research of the Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor», Professor of the Department of Children's Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: agorelov_05@mail.ru

Pechkurov Dmitriy Vladimirovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation»; liter B, 165, Karl Marx Avenue, Samara, 443079, Russia; e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Maksimov Maxim Leonidovich, Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor, Department of Pharmacology, Paediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Ermolayeva Anna Savvichna, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: [mma-ermolaeva@mail.ru](mailto:mmma-ermolaeva@mail.ru)

Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов

А.В. Горелов, ORCID: 0000-0001-9257-0171

Е.В. Мелехина✉, ORCID: 0000-0002-9238-9302, e-mail: e.melekhina@mail.ru

Э.С. Сидельникова, ORCID: 0000-0002-6854-1722

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

Резюме

Цель исследования: оценить способность мультипробиотического препарата по нивелированию риска развития желудочно-кишечных расстройств и нарушений микробиоценоза на фоне антибактериальной терапии у детей от 1 до 3 лет с острой респираторной инфекцией, а также оценить его влияние на характер течения заболевания.

Задачи исследования: определение частоты развития и выраженности проявлений ОРИ, желудочно-кишечных расстройств, а также изменений в динамике кишечного микробиоценоза с использованием секвенирования гена 16S рРНК у детей от 1 года до 3 лет, больных острой респираторной инфекцией и получающих антибактериальную терапию, в зависимости от использования мультипробиотического препарата.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 148 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, поступивших в стационар на 1–3-и сут. заболевания с симптомами, типичными для ОРИ; из них 54 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет, 65 детей в возрасте от 3 до 7 лет. 29 условно здоровых детей в возрасте от 1 года до 7 лет, проходивших диспансерное наблюдение у врача-педиатра в филиале №1 ГАУЗ МО МЗ МО «Химкинская областная больница», составили группу контроля.

В настоящей статье приводятся результаты в младшей возрастной группе – 54 ребенка обоего пола в возрасте от 1 года до 3 лет, поступивших в стационар на 1–3-и сут. заболевания ОРИ. В основную группу вошли 27 детей, получавших антибактериальную терапию и пробиотик Бак-Сет® Беби весь период антибактериального лечения и 14 дней после; в группу сравнения – 27 детей, получавших только антибактериальную терапию; группу контроля составили 10 условно здоровых детей того же возрастного диапазона. Оценка частоты и характера кала по бристольской шкале проводилась при поступлении в стационар, перед выпиской из стационара (через 7 ± 2 дня) и через 21 ± 2 дня от начала антибактериальной терапии.

Результаты. Частота стула через 7 ± 2 дня и через 21 ± 2 дня от начала терапии была достоверно выше в группе сравнения, чем в основной группе (у 81,5 и 26% против 7,4 и 7,4% соответственно). При оценке кала по бристольской шкале в группе сравнения показатель смещался в область умеренной диареи, тогда как в основной группе этого не наблюдалось. В обеих группах отмечено увеличение альфа-разнообразия в период после окончания антибактериальной терапии. В процессе исследования ни у одного пациента основной группы не было отмечено побочных реакций на фоне применения пробиотического препарата.

Выводы. Результаты позволяют предположить, что прием препарата Бак-Сет® Беби способствует поддержанию стабильности состава микробиома в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее. Применение препарата Бак-Сет® Беби на фоне антибактериальной терапии протективно влияет на длительность и выраженность некоторых симптомов ОРИ, а также частоту развития желудочно-кишечных расстройств, позволяет нивелировать негативное влияние на микробиом.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, микробиом, мультипробиотики, острые респираторные вирусные инфекции, 16s-секвенирование

Для цитирования: Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов. *Медицинский совет*. 2019;(17):208-216. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-208-216.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children with acute respiratory infections requiring antibacterial drugs

Alexandr V. Gorelov, ORCID: 0000-0001-9257-0171

Elena V. Melekhina✉, ORCID: 0000-0002-9238-9302, e-mail: e.melekhina@mail.ru

Elina S. Sidelnikova, ORCID: 0000-0002-6854-1722

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russia

Abstract

The purpose of the study: to evaluate the protective properties of a multi-strain probiotic in the development of gastrointestinal disorders with impaired microbiota during antibiotic therapy (ABT) for 1 to 3 years old children with acute respiratory infection (ARI).

Objectives of research: to evaluate the incidence of development and severity of gastrointestinal disorders, as well as changes in the dynamics of intestinal microbiota using 16S rRNA gene sequencing in 1 to 3 years old children with ARI and receiving ABT, depending on the addition of a multi-strain probiotic to the treatment regimen.

Materials and methods: the study involved 148 children from 1 to 7 years old both girls and boys (54 children were 1 to 3 y.o. and 65 were 3 to 7 y.o.), hospitalized within first 3 days of URTI symptoms (acute upper respiratory tract infection – URTI) and 29 healthy children from outpatient department as a healthy control.

Present article covers data and outcomes of younger age group – 54 children 1 to 3 years old, hospitalized within first 3 days of illness and 10 healthy children of the same age range. The main group included 27 children who received ABT + multi-strain probiotic Bac-Set® Baby for the entire period of ABT and extra 14 days after its discontinuation; the comparison group included 27 children who received only ABT. The frequency of bowel movements was assessed, feces were evaluated accordingly to Bristol scale upon admission to the hospital, before discharge from the hospital (in 7 ± 2 days), and in 21 ± 2 days from the beginning of ABT.

Results. The frequency of bowel movements after 7 ± 2 days and 21 ± 2 days from the start of therapy was significantly higher in the comparison group than in the main group (81.5% and 26% versus 7.4% and 7.4%, respectively). The stool rate accordingly to Bristol scale in the comparison group changed up to moderate diarrhea, which was not registered in the main group. In both groups, an increase in alpha-diversity of microbiota was observed within 2-week period after discontinuation of antibiotic therapy. During the study, adverse reactions of multi-strain probiotic were not found.

Conclusions. The results allow to suggest that the use of Bac-Set® Baby multistrain probiotic helps to maintain the stability of the microbiome during antibiotic therapy and in the recovery period after it. The use of Bac-Set® Baby with antibacterial therapy has a protective effect on gastrointestinal upsets incidence rate and reduces the negative impact on microbiome.

Keywords: multi-strain probiotics, antibiotic-associated diarrhea, microbiota, diarrhea prevention, 16S rRNA sequencing

For citation: Gorelov A.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S., Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children suffering from acute respiratory infections requiring prescription of antibacterial drugs. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*. 2019;(17):208-216. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-208-216.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, количество микроорганизмов, населяющих человеческое тело, в 10 раз превышает количество клеток организма. Вся совокупность микроорганизмов, населяющих организм человека, называется микробиомом человека. Микробиом человека содержит более 5 млн генов, что в десятки раз превышает сам геном человека [1]. Поэтому за ним закрепилось понятие отдельного скрытого метаболического органа, т. к. не только организм влияет на микробиом, но и микробиом влияет на весь организм в целом [2]. Современным методом анализа бактериальной флоры является секвенирование гена 16S рРНК. Данный метод позволяет анализировать не просто выделенные чистые культуры, а все микробное сообщество в целом [3]. Секвенирование 16S рРНК с 2008 г. считается золотым стандартом для идентификации микроорганизмов и активно применяется в клинической практике [4].

В настоящее время очевидно, что при назначении терапии различных патологических состояний важно учитывать ее влияние на микробиом. По данным ряда авторов, в среднем у 5–30% пациентов, получающих антибактериальную терапию (АБТ), развивается антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) [5, 6]. ААД включает в себя учащение стула от трех эпизодов в день в течение 2 дней подряд во время лечения или в период от 2 до 6 нед. после начала АБТ при отсутствии других причин [7]. Патогенетически принято выделять несколько причин развития ААД: избыточный рост бактерий на фоне пода-

вления облигатной микрофлоры антибактериальными препаратами [8]; непосредственное воздействие антибактериальных препаратов на организм [9]; возникновение осмотической диареи в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике [9]. В настоящее время считается, что для профилактики развития ААД следует назначать пробиотики, причем предпочтение следует отдавать *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* и комбинации *Lactobacillus casei* DN114 G01, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* [10, 11]. По данным ряда исследователей, предпочтительнее использовать многокомпонентные пробиотики, т. к. они обладают иммунобиологическим эффектом, активируют антиэндоксинное звено защиты, повышают неспецифическую резистентность организма, стимулируют функциональную деятельность желудочно-кишечного тракта [12].

Одним из мультипробиотических препаратов, применяемых при лечении ААД у детей, является Бак-Сет® Беби (производитель ADM Protexin Ltd., Великобритания). В состав Бак-Сет® Беби входит 7 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, что позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности. Пробиотические штаммы Бак-Сет® являются кислотоустойчивыми (при pH = 2 в течение двух часов), что было подтверждено в ряде исследований [13]. Особая технология производства препарата Бак-Сет® – фильтрация вместо центрифугирования с последующей лиофилизаци-

ей – позволяет избежать разрушения оболочки бактерий, что повышает их выживаемость и устойчивость в кислой среде. Применение мультипробиотического препарата Бак-Сет® Беби в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей младшего возраста позволило существенно (в 1,5 раза) сократить длительность пребывания в стационаре [12].

У детей с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*, изучали эффективность препарата Бак-Сет® Беби, добавленного к стандартной схеме. Скорость элиминации *H. pylori* была достоверно выше ($p = 0,04$) в группе терапии с дополнительным применением мультипробиотика (90% против 69%). У детей, получавших вместе со стандартной терапией Бак-Сет® Беби, отмечался более низкий уровень тошноты и рвоты ($p = 0,02$), а также диареи ($p = 0,039$) при отсутствии серьезных нежелательных явлений [14].

В связи с высокой актуальностью темы нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка протективных свойств мультипробиотического препарата Бак-Сет® Беби в отношении развития желудочно-кишечных расстройств и нарушения микробиоценоза на фоне АБТ у детей от 1 года до 2 лет 11 мес. 30 дней, больных острой респираторной инфекцией.

В задачи исследования входило: определение частоты развития и выраженности желудочно-кишечных расстройств, а также изменений в динамике кишечного микробиоценоза (микробиоты) у детей от 1 года до 2 лет 11 мес. 30 дней, больных острой респираторной инфекцией и получающих АБТ, в зависимости от подключения к терапии мультипробиотического препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью решения поставленных задач в исследование были включены 54 ребенка обоего пола в возрасте от 1 года до 2 лет 11 мес. 30 дней, поступивших в детское инфекционное отделение ГАУЗ МО МЗ МО «Химкинская областная больница» на 1–3-и сут. заболевания с симптомами, типичными для ОРВИ.

При первичном осмотре в отделении проводился сбор анамнеза, объективный осмотр с оценкой симптомов респираторной инфекции, назначалось лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства по показаниям) и стартовое лечение лечащим врачом согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России.

После подписания родителем/усыновителем информированного согласия на участие в клиническом исследовании пациент включался в исследование и рандомизировался в одну из двух групп в зависимости от назначенной лечащим врачом ребенку антибактериальной и пробиотической терапии.

Таким образом, в основную группу вошли 27 детей, получавших АБТ и мультипробиотик Бак-Сет® Беби (АБТ назначалась курсом 5–10 дней, Бак-Сет® Беби назначалась с 1-го дня АБТ и в течение еще 14 дней после ее окон-

чания); в группу сравнения – 27 детей, получавших только АБТ без пробиотиков. Выполнялся анализ частоты дефекации, консистенции кала и его оценка по бристольской шкале в трех точках: первый день проведения АБТ; день окончания АБТ (7 ± 2 дня от начала терапии); 14 дней после окончания АБТ (21 ± 2 дня от начала терапии). При отсутствии самостоятельного стула применяли свечи с глицерином. При каждом из заборов образец кала был охарактеризован по бристольской шкале, а также ежедневно фиксировалось число актов дефекации с момента начала АБТ до момента выписки – в стационаре, а затем амбулаторно до 21 ± 2 дня от начала наблюдения.

Сравниваемые группы были статистически сопоставимы по полу, характеру вскармливания, заболеванию (ОРИ), назначенному антибиотическому препарату, частоте стула, его оценке по бристольской шкале, возрасту и факту использования глицериновой свечи, а также микробиотным характеристикам на момент включения в исследование. Для оценки динамики состояния пациентов на фоне проводимой терапии мы использовали данные ежедневных физикальных осмотров в отделении и мультипараметрических таблиц, заполняемых родителями. Выраженность синдрома интоксикации фиксировали на основании длительности лихорадки, снижения аппетита и раздражительности пациента, выраженных в баллах от 1 до 3.

Статистический анализ проводился путем попарного сравнения всех 3 временных точек. Образцы кала, собранные на момент начала терапии, ее окончания и 21 ± 2 дня от ее начала, были заморожены и исследованы методом секвенирования гена 16S rPHK. Ретроспективно в каждой группе проводили сравнение изменений микробного сообщества по изменению альфа- и бета-разнообразия в результате терапии, оценивали изменение относительной представленности бактериальных таксонов, изменение метаболических путей и модулей микробиоты.

Альфа-разнообразие оценивали с помощью индекса Шеннона. Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся критерий Манна – Уитни. Для сравнения образцов одной группы, взятых в разные временные точки, использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения изменений альфа-разнообразия между двумя группами пациентов применялся метод анализа ковариаций ANCOVA.

Бета-разнообразие определяли с помощью метрики UniFrac. Расстояние рассчитано на прореженных до 5000 видов образцах. Результаты визуализировались с помощью метода PCoA. Различия между группами в одной и той же временной точке и различия между разными временными точками для одной и той же группы оценивали с помощью пакета adonis в среде R. Для того чтобы выяснить, у какой группы сильнее поменялся состав микробиоты в ходе лечения, для каждого участника определялась степень различия между микробиомом в первой и конечной точке. С помощью критерия Манна – Уитни сравнивались полученные значения между экспериментальной группой и группой сравнения.

Анализ относительной представленности каждой задекларированной бактериальной таксономической

единицы и функционального состава (относительной представленности групп генов и путей) проводился с помощью пакета ALDEx2 согласно исследованиям Fernandes et al., проведенным в 2014 г. в среде R. Для каждого исходного образца методом Монте-Карло были случайно сгенерированы 128 образцов из Дирихле-мультиномиального распределения с добавлением $\frac{1}{2}$ псевдоотсчета (англ. pseudocount). К этим образцам применялось clr-преобразование (англ. centered log-ratio). Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся критерий Уэлча. Для образцов из разных временных групп – парный критерий Стьюдента. Для сравнения изменений между экспериментальной группой и группой сравнения – ANCOVA. Полученные р-значения были усреднены для каждой итерации генерирования. Для контроля за общим уровнем значимости была применена поправка Бенджамини – Хохберга на множественное сравнение – отдельно на каждом таксономическом уровне. В анализе участвовали только те таксоны, которые были представлены более чем в 15% образцов.

Для сопоставления возраста и оценки по бристольской шкале использовался критерий Вилкоксона; для всех остальных немикробиотных факторов – критерий Фишера. Порог значимости был установлен на уровне 0,05. Поправка на множественное сравнение была сделана по методу Бенджамини – Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании у пациентов были выявлены следующие клинические формы заболевания: у 39 детей (72%) диагностирована внебольничная пневмония, у 5 (9%) – острый тонзиллит, у 9 (17%) – острый синусит, у 1 (2%) – острый отит. Течение заболевания во всех наблюдениях имело среднюю степень тяжести. Большинство пациентов – 44 детей (81,5%) – получали препарат цефотаксим, 9 пациентов (16,7%) – цефтриаксон, у 1 ребенка в ходе терапии была проведена смена антибактериального препарата с цефотаксима на цефтриаксон. Длительность АБТ составила от 5 до 10 дней.

Динамика оцениваемых клинических показателей различалась в основной группе и группе сравнения. Температура снизилась в течение первых суток проводимой терапии у 37% детей основной группы и только у 19% детей в группе сравнения. Общая продолжительность лихорадки в обеих группах не превышала 4 дней.

До начала терапии у 80% детей сравниваемых групп был снижен аппетит. Нормализацию аппетита в течение первых суток мы наблюдали у 44% детей основной группы и у 33% пациентов группы сравнения. К моменту выписки из стационара снижение аппетита сохранялось в 22% наблюдений в основной группе и в 44% – в группе сравнения.

До начала терапии повышенную раздражительность отметили 72% матерей обследованных детей. К 3-м сут. наблюдения улучшение самочувствия мы зафиксировали у $\frac{1}{3}$ детей сравниваемых групп. К моменту выписки

из стационара (7 ± 2 дня) выраженная раздражительность сохранялась в 11% наблюдений в основной группе и в 59% – в группе сравнения. В большинстве случаев беспокойство детей группы сравнения мы связывали с желудочно-кишечным дискомфортом (вздутие и боли в животе).

Таким образом, подключение мультипробиотика Бак-Сет® Беби с первых дней к проводимой АБТ значительно уменьшало выраженность синдрома интоксикации и желудочно-кишечного дискомфорта по сравнению с детьми, получавшими монотерапию антибиотиками.

Сравниваемые группы были сопоставимы по основным анализируемым характеристикам до начала терапии (табл. 1). Группы были статистически сопоставимы по частоте стула, его оценке по бристольской шкале, возрасту и факту использования глицериновой свечи, а также микробиотным характеристикам до начала терапии (результаты анализа альфа и бета-разнообразия представлены в таблице 2).

В ходе клинической оценки характера кала ни у одного пациента основной группы и группы сравнения не было зафиксировано появления крови в стуле.

До начала АБТ ни у одного из наблюдаемых детей кратность стула не превышала 3 раз в сутки (дети 1 года жизни). Перед выпиской из стационара учащение стула

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

● **Table 1.** Characteristics of patients in the main and comparison groups

Параметры		Основная группа		Группа сравнения	
		п	%	п	%
Всего пациентов		27	100	27	100
Пол	М	10	37	13	48
	Ж	17	63	14	52
Основной диагноз (уровень поражения)	Внебольничная пневмония	16	59,3	23	85,2
	Острый тонзиллит	4	14,8	1	3,7
	Острый синусит	6	22,2	3	11,1
	Острый отит	1	3,7	0	0
Цефтриаксон		5	18,5	4	14,8
Цефотаксим		21	77,8	23	85,2
Цефтриаксон + Цефотаксим		1	3,7	0	0
Родоразрешение самопроизвольное		24	88,9	22	81,5
Роды путем кесарева сечения		3	11,1	5	18,5
Грудное вскармливание		24	88,9	22	81,5
Искусственное вскармливание		2	7,4	2	7,4
Смешанное вскармливание		1	3,7	3	11,1

● **Таблица 2.** Результаты анализа альфа- и бета-разнообразия между основной группой и группой сравнения на момент поступления

● **Table 2.** Results of analysis of alpha and beta diversity between the main group and the comparison group at the time of entry

Параметр	Метод сравнения	p-value	
		На момент поступления и 7 ± 2 дня от начала терапии	На момент поступления и 21 ± 2 дня от начала терапии
Бета-разнообразие (UniFrac)	PERMANOVA (пакет adonis в R)	0,608	0,842
Альфа-разнообразие	тест Манна – Уитни	0,4546	0,8422

(максимально до 5 р/сут) было зафиксировано у 2 пациентов (7,4%) основной группы и у 22 детей (81,5%) в группе сравнения. Через 21 ± 2 дня от начала терапии у большинства наблюдаемых пациентов произошла нормализация частоты стула. Только у 7 детей (26%), не получавших терапию пробиотиками, и у 2 детей (7,4%) основной группы сохранялось учащение стула по сравнению с моментом поступления до 3 р/сут максимально.

За время наблюдения был зафиксирован характер кала от 1-го до 7-го вида. Для удобства оценки мы определяли кал с 1-го по 3-й вид как склонность к запорам, 4-й и 5-й вид считали физиологическим вариантом, с 6-го по 7-й вид – тенденция к диарее. Полученные данные представлены графически на *рисунке 1*.

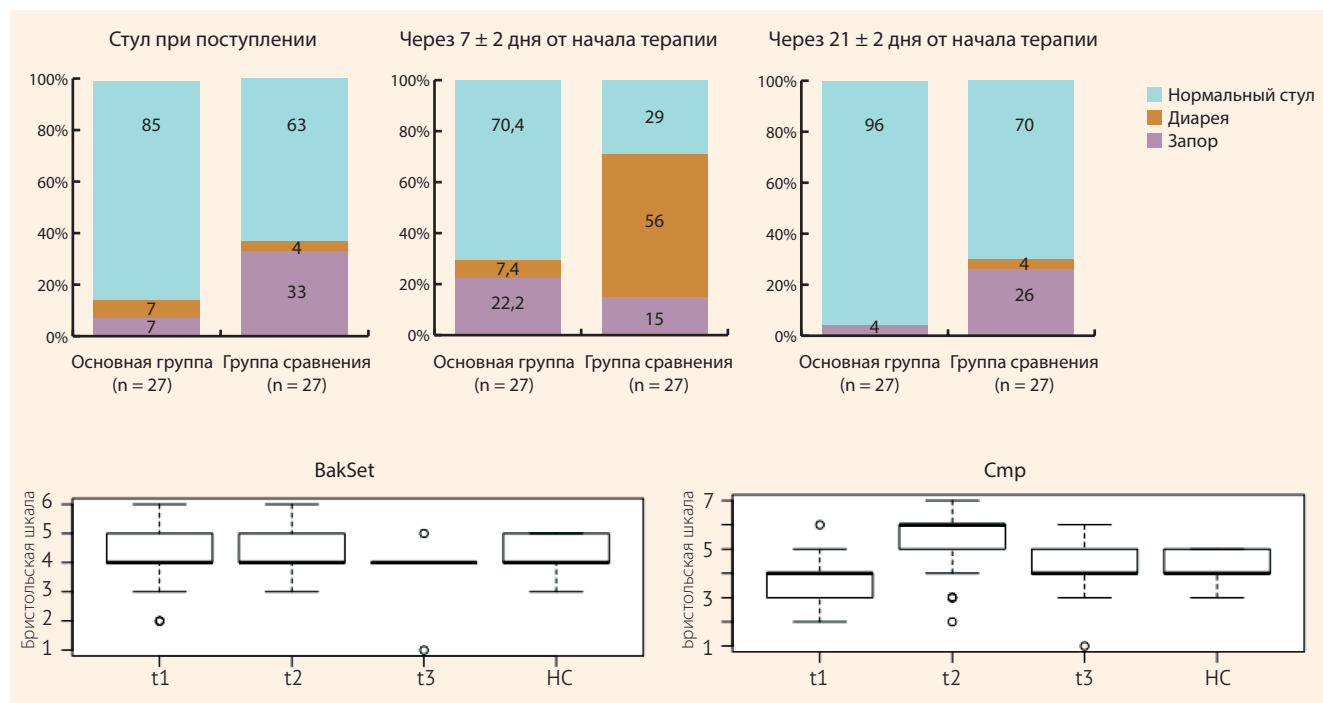
В основной группе не было обнаружено статистически значимых изменений оценки кала по бристольской шкале ($p > 0,05$, парный тест Вилкоксона). В группе сравнения наблюдалось значимое увеличение баллов по бристольской шкале через 7 ± 2 дня от начала терапии ($p = 0,0080$, парный тест Вилкоксона) и спад к первоначальному значению к 21 ± 2 дня от начала терапии ($p = 0,0112$ для сравнения точек до начала терапии и на $p = 0,2174$ для сравнения точек до начала терапии и на 21 ± 2 дня).

Межгрупповое сравнение изменений консистенции кала показало, что повышение балла по бристольской шкале до умеренной диареи в группе сравнения от момента включения в исследование к моменту окончания АБТ значимо выше, чем в основной группе (среднее изменение баллов $-0,1363$ в основной группе и $1,39$ в группе сравнения, тест Манна – Уитни, $p = 0,0023$). Снижение балла к 21 ± 2 дня от начала заболевания также значимо больше в основной группе, чем в группе сравнения ($p = 0,0429$). Внутри- и межгрупповое сравнение первой и третьей точек позволило установить, что восстановление консистенции стула по сравнению с исходным в основной группе происходило более полно, чем в контрольной. Так на 21 день (± 2 дня) в группе, получавшей Бак-Сет, у 96% детей стул был нормальной консистенции, и лишь у 4% со склонностью к запору, при том, что при поступлении в той же группе нормальный стул отмечали 85% участников, и по 7% – запор и диарею. В группе сравнения в точке 1 запор отмечался у 33% детей, а в 3-й точке – все еще у 26%.

Таким образом, наглядно продемонстрировано, что подключение к АБТ ОРИ мультипробиотика Бак-Сет® Беби приводит к сохранению нормальной частоты и

● **Рисунок 1.** Динамика характера стула при оценке по бристольской шкале в сравниваемых группах

● **Figure 1.** Dynamics of the stool characteristics according to the Bristol scale in the groups compared



консистенции стула у детей от 1 года до 3 лет достоверно чаще, чем в группе сравнения. Выявленные тенденции в обеих группах были сходны как на протяжении курса АБТ, так и сразу после ее окончания (7 ± 2 дня) и через 21 ± 2 дня от начала наблюдения за пациентами. Важно отметить, что побочных реакций на фоне применения мультипробиотического препарата в процессе исследования не было отмечено ни у одного пациента основной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием препарата Бак-Сет® Беби способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее.

ИЗМЕНЕНИЕ АЛЬФА-РАЗНООБРАЗИЯ В ХОДЕ ТЕРАПИИ

Альфа-разнообразие характеризует богатство видами отдельных микробных сообществ согласно типам разнообразия Whittaker, предложенным в 1972 г. Основными показателями альфа-разнообразия являются видовое богатство (species richness) – общее число видов в сообществе – и видовая насыщенность (species density) – среднее число видов на единицу площади, как отражено в работах Hurlbert 1971 г. Одновременный учет видового богатства и видовой насыщенности позволяет получать сопоставимые оценки видового разнообразия при анализе различных микробных сообществ.

При сравнении альфа-разнообразия как в основной группе, так и в группе сравнения наблюдалось значимое

увеличение альфа-разнообразия в период после окончания АБТ (7 ± 2 дня к 21 ± 2 дня) (парный тест Вилкоксона, $p = 0,0213$ в основной группе, $p = 0,0230$ в группе сравнения). При этом степень увеличения не различалась между двумя группами (ANCOVA, $p = 0,7587$). Альфа-разнообразие в конце наблюдения (21 ± 2 дня от начала терапии) не отличалось от его значения до начала терапии ($p = 0,7241$ в основной группе, $p = 0,5822$ в группе сравнения) (табл. 3).

Таким образом, как в группе сравнения, так и в основной группе наблюдалось повышение богатства микробиоты (альфа-разнообразия) в течение периода после окончания антибиотикотерапии с достижением его значений до начала терапии.

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ В ЦЕЛОМ

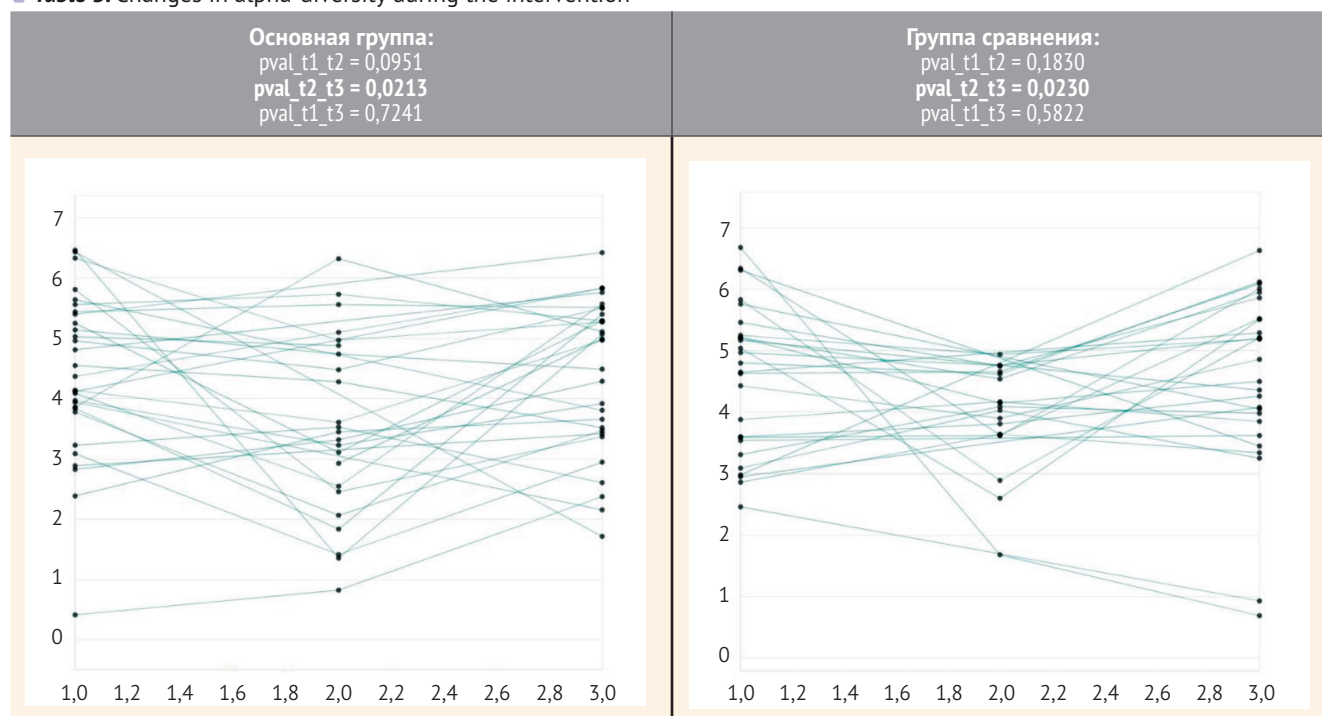
Бета-разнообразие – количественная мера попарного различия между структурой сообществ, расстояние между ними. Как и альфа-разнообразие, оно также воплощено в виде множества алгоритмов, как качественных, так и количественных.

Бета-разнообразие было вычислено в каждой группе между образцами при поступлении до начала терапии и при выписке (через 7 ± 2 дня от начала терапии); при поступлении до начала терапии и через 21 ± 2 дня от начала терапии (через 14 ± 2 дня после окончания АБТ). При сравнении исследуемых групп с помощью теста Манна – Уитни значимых различий обнаружено не было.

Визуализация изменения состава микробиоты приведена на рисунке 2.

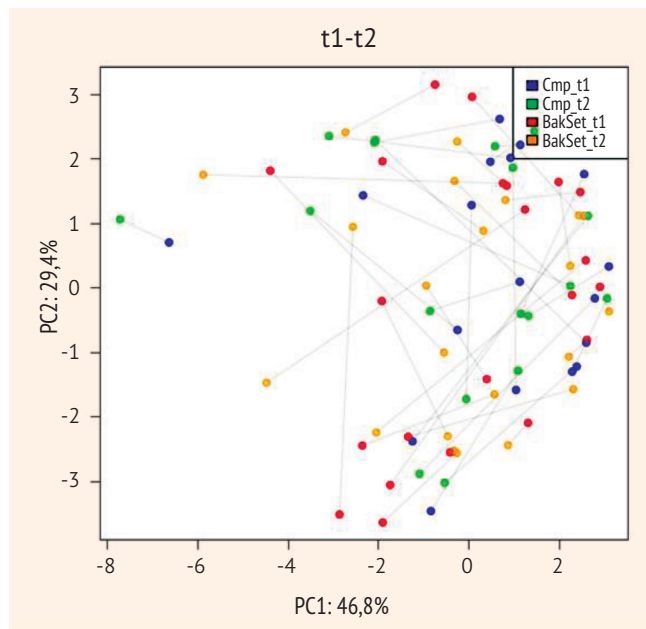
● **Таблица 3.** Изменение альфа-разнообразия в ходе интервенции

● **Table 3.** Changes in alpha-diversity during the intervention



● **Рисунок 2.** Визуализация динамики состава микробиоты между тремя временными точками по методу главных координат (PCoA) по метрике UniFrac

● **Figure 2.** Visualization of microbiota composition dynamics between 3 time points using the UniFrac method of main coordinates (PCoA)



Несмотря на то что при анализе бета-разнообразия ни в одной из сравниваемых групп ни в ходе антибиотикотерапии, ни в ходе всего курса, включая период восстановления, не наблюдалось значимых изменений общего состава микробиоты, для каждой из групп были найдены таксономические единицы, доля которых значимо изменилась между любыми двумя временными точками.

После предварительной обработки был проведен количественный таксономический анализ путем определения, к какой известной бактерии принадлежит каждый рид 16S рННК или его региона. При оценке мы опирались на базовое понятие операционной таксономической единицы (ОТЕ, *англ.* operational taxonomic unit, OTU) – определение бактериального вида на основании одной лишь последовательности 16S рННК.

Для каждой таксономической единицы, которая помещалась хотя бы в одной группе, было проверено, отличаются ли эти изменения статистически между группами при помощи ANCOVA-анализа.

От начала проводимой терапии к моменту выписки из стационара (7 ± 2 дня) в основной группе значимых изменений не наблюдалось. В группе сравнения наблюдался рост представленности рода *Enterococcus* и снижение представленности родов *Coprococcus*, *Collinsella*, а также двух видов рода *Bifidobacterium* (неклассифицированного и *B. adolescentis*). Однако эти изменения не отличались статистически от изменений в основной группе (ANCOVA, $p > 0,05$).

Отдельно была проанализирована относительная представленность родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в стуле участников. Поправка на множественное сравнение

при этом не проводилась, т.к. эти бактерии заранее были выбраны как целевые для исследования.

Представленность *Bifidobacterium* значимо снизилась от точки 1 к точке 2 в группе сравнения, причем эти изменения были статистически достоверны ($p = 0,0079$, парный тест Стьюдента с помощью пакета R ALDEx2). В основной группе некоторое снижение представленности бифидобактерий также наблюдалось, но ниже порога значимости ($p = 0,0811$).

Примечательно, что изменение микробиоты дисбиотического характера (рост доли оппортунистических энтерококков, снижение доли бифидобактерий и ряда комменсальных клостридий) в группе сравнения положительно коррелировало с клиническими проявлениями: изменением консистенции кала до уровня умеренной диареи; в основной группе не было детектировано значимых изменений по какому-либо таксону ни для одной пары временных точек и также не было зарегистрировано разжижения стула. Полученные данные позволяют предположить, что применение мультипробиотического комплекса Бак-Сет® Беби на фоне АБТ протективно влияет на длительность и выраженность некоторых симптомов ОРИ, а также частоту развития желудочно-кишечных расстройств, позволяет нивелировать негативное влияние на микробиом.

От момента выписки из стационара (7 ± 2 дня) к 21 ± 2 дня от начала терапии в основной группе наблюдалось увеличение представленности отдела Actinobacteria (в основном за счет класса Coriobacteriia), судя по распределению p -values. В группе сравнения значимо снизилась представленность рода *Enterococcus* и выросла представленность родов *Coprococcus*, *Dorea*, *Clostridium*, *SMB53* (из семейства Clostridiaceae) и неклассифицированного рода семейства Clostridiaceae. Сравнение изменений в основной группе и в группе сравнения не показало значимых отличий между ними.

В исследовании в ходе антибиотикотерапии в группе сравнения наблюдалось изменение микробиоты дисбиотического характера (рост доли оппортунистических энтерококков, снижение доли бифидобактерий, ряда комменсальных клостридий). В период после антибиотикотерапии происходило восстановление (снижение доли энтерококков к первоначальному уровню; рост доли комменсальных клостридий). В группе, получавшей Бак-Сет® Беби, не было зафиксировано значимых изменений по какому-либо таксону ни для одной пары временных точек.

Результаты позволяют предположить, что прием препарата Бак-Сет® Беби способствует поддержанию стабильности состава микробиома в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ближайших и отсроченных нежелательных эффектов от приема антибиотиков является одной из наиболее обсуждаемых в мировой литературе [15–17]. В настоящий момент доказано, что ААД является не един-

ственным побочным эффектом АБТ, связанным с нарушением микробиоценоза. Изменение микробиома, связанное с приемом антибиотиков, особенно в раннем возрасте, приводит к таким отдаленным последствиям, как избыточный вес, синдром раздраженного кишечника, аллергические заболевания [18].

Микробная колонизация кишечника человека начинается еще внутриутробно, и именно в первые годы жизни происходит формирование стабильного кишечного микробиома, который сохраняется в течение жизни и определяется целым рядом факторов: материнской микрофлорой, характером вскармливания, приемом лекарственных препаратов, таких, например, как антибиотики и ингибиторы протонной помпы [18–20].

Учитывая вышесказанное, изучение механизмов изменений микробиома кишечника при АБТ и новых возможностей его коррекции приобретает особое значение.

Проведенное нами исследование показало, что подключение препарата Бак-Сет® Беби на фоне АБТ уменьшает частоту развития некоторых проявлений ОРИ, желудочно-кишечных расстройств, позволяет устранять негативное влияние на микробиом. Данный факт установлен клинически и подтвержден с помощью инновационного метода секвенирования гена 16S рПНК образцов кала. Выявленные позитивные факты, а также отсутствие побочных реакций и хорошая переносимость препарата Бак-Сет® Беби позволяют рассматривать его как препарат первого выбора в педиатрической практике, особенно у детей раннего возраста, получающих АБТ, для профилактики нарушений желудочно-кишечного тракта и микробиома.



Поступила / Received 02.09.2019
Отрецензирована / Review 25.09.2019
Принята в печать / Accepted 30.09.2019

Список литературы

- Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *Медицинский совет*. 2017;(19):126–131. doi:org/10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.
- Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2013;6(4):295–308. doi: 10.1177/1756283X13482996.
- Marteau P, Doré J. (eds). *Gut Microbiota a full-fledged organ*. John Libbey Eurotext. 2017:113–124.
- Пестова Н.Е., Баранцевич Е.П., Рыбкова Н.С., Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е. Изучение эффективности применения метода секвенирования ДНК по фрагменту гена 16s рПНК для идентификации микроорганизмов. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011;(4):54–55. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_21400839_61388223.pdf.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *New England journal of medicine*. 2002;346(5):334–339. doi: 10.1056/NEJMc011603.
- Barakat M., El-Kady Z., Mostafa M., Ibrahim N., Ghazaly H. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(1):60–64. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
- Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K.F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley & Sons. 2015;(12):6. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
- Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Zhen Wang, Jeremy N.V. Miles, Roberta Shanman, Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18). doi:10.1001/jama.2012.3507.
- Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;(27):702–710. doi: 10.1086/514958.
- Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Orel R., Shamir R., Vandenplas Y., Johannes B. van Goudoever, Weizman Z. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(3):495–506. Available at: http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/Probiotics_for_the_Prevention_of_31_1.pdf.
- Floch M.H., Walker W.A., Sanders M.E., Nieuwdorp M., Kim A.S., Brenner D.A., Qamar A.A., Miloh T.A., Guarino A., Guslandi M., Dieleman L.A., Ringel Y., Quigley E.M., Brandt L.J. Recommendations for Probiotic Use-2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;(49):69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
- Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Меньщикова М.Л., Ерохина Е.С., Белкина А.Б., Безруких Н.А. Пробиотическая коррекция в комплексном лечении ротавирусной инфекции у детей первых лет жизни. *Практическая медицина*. 2016;(16):143–147. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni/>.
- Минушкин О.Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский совет*. 2018;(21):12–15. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-126-131.
- Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2013;23(1):79–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574996/>.
- Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Нежелательные эффекты антибактериальной терапии в педиатрической практике. Роль пре- и пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи. *Медицинский совет*. 2018;(2):194–199. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-194-199.
- Каннер Е.В., Горелов А.В., Крутихина С.Б. Антибиотикоассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2017;(1):226–230. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-226-230.
- Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K.F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(12):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
- Ванденплас И. Применение антибиотиков у новорожденных: влияние на желудочно-кишечную микрофлору и отдаленные результаты. *Медицинский совет*. 2018;(17):163–167. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-163-167.
- Collado M.C., Cernada M., Bauerl C., Vento M., Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012;(3):352–365. doi: 10.4161/gmic.21215.
- Slykerman R.F., Thompson J., Waldie K.E., Murphy R., Wall C., Mitchell E.A. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr*. 2017;(106):87. doi: 10.1111/apa.13613.

References

- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G. Antibiotic associated diarrehas in children: what's new? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):126–131. (In Russ.) doi: org/10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.
- Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointes-

tinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2013;6(4):295–308. doi: 10.1177/1756283X13482996.

3. Marteau P, Doré J. (eds.). *Gut Microbiota a full-fledged organ*. John Libbey Eurotext. 2017;113-124.
4. Pestova N.E., Barantsevich E.P., Ribkova N.S., Kozlova N.S., Barantsevich N.E. Study of effectiveness of sequencing of fragmentation of 16s rRNA gene in identification of microorganisms. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and clinical medicine*. 2011;(4):54-55. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_21400839_61388223.pdf.
5. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *New England journal of medicine*. 2002;346(5):334-339. doi: 10.1056/NEJMc011603.
6. Barakat M., El-Kady Z., Mostafa M., Ibrahim N., Ghazaly H. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(1):60-64. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
7. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K.F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley & Sons. 2015;(12):6. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
8. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Zhen Wang, Jeremy N.V. Miles, Roberta Shanman, Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18). doi:10.1001/jama.2012.3507.
9. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;(27):702-710. doi: 10.1086/514958.
10. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Orel R., Shamir R., Vandenplas Yv., Johannes B. van Goudoever, Weizman Z. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(3):495-506. Available at: http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/Probiotics_for_the_Prevention_of_31_1_.pdf.
11. Floch M.H., Walker W.A., Sanders M.E., Nieuwdorp M., Kim A.S., Brenner D.A., Qamar A.A., Miloh T.A., Guarino A., Guslandi M., Dieleman L.A., Ringel Y., Quigley E.M., Brandt L.J. Recommendations for Probiotic Use-2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;(49):69-73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
12. Martynova G.P., Solovyova I.A., Menshikova M.L., Erohina E.S., Belkina A.B., Bezrukih N.A. Probiotic correction in complex treatment of rotavirus infection in children in the first years. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2016;08(16):143-147. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni/>.
13. Minushkin O.N. New ideas about functional intestinal disorders and the place of modern probiotics in their treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(21):126-131. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-126-131.
14. Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2013;23(1):79-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574996/>.
15. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Adverse events associated with antibiotic therapy in pediatric practice. the role of pre- and probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):194-199. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-194-199.
16. Kanner E.V., Gorelov A.V., Krutikhina S.B. Antibiotic-associated diarrhea in children: a current view of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):226-230. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-226-230.
17. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K.F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(12):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
18. Vandenplas Y. The use of antibiotics in newborns: effects on gastrointestinal microbiome and long-term results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):163-167. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-163-167.
19. Collado M.C., Cernada M., Bauerl C., Vento M., Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012;(3):352-365. doi: 10.4161/gmic.21215.
20. Slykerman R.F., Thompson J., Waldie K.E., Murphy R., Wall C., Mitchell E.A. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr*. 2017;(106):87. doi: 10.1111/apa.13613.

Информация об авторах:

Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор; заместитель директора по научной работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; консультант, Научно-консультативный клинко-диагностический центр; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

Мелехина Елена Валериевна, к.м.н., доцент по специальности «педиатрия», старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; консультант, Научно-консультативный клинко-диагностический центр; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34; e-mail: e.melekhina@mail.ru

Сидельникова Элина Сергеевна, аспирант, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; консультант, Научно-консультативный клинко-диагностический центр; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

Information about the authors:

Alexandr V. Gorelov, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor; Deputy Director of Research, Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Consultant, Scientific Advisory Clinical Diagnostic Center; 34, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Elena V. Melekhina, PhD (Med), Associate Professor in Pediatrics, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Consultant, Scientific Advisory Clinical Diagnostic Center; 34, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: e.melekhina@mail.ru

Elina S. Sidelnikova, postgraduate student, Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Consultant, Scientific Advisory Clinical Diagnostic Center; 34, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Роль метаболического контроля гликемии при гестационном сахарном диабете в программировании перинатального риска

А.С. Масель✉, ORCID: 0000-0001-6314-0471, e-mail: mase.lalisa@gmail.com

И.Л. Никитина, ORCID: 0000-0003-4013-0785, e-mail: nikitina0901@gmail.com

Д.А. Яблунувская, e-mail: dariayda@gmail.com

В.Х. Текуева, e-mail: vinya0393@gmail.com

П.В. Попова, ORCID: 0000-0002-3697-7791, e-mail: pvpopova@yandex.ru

Е.В. Каприор, e-mail: kaprior07@bk.ru

А.С. Ткачук, e-mail: aleksandra.tkachuk.1988@mail.ru

Я.А. Болотко, e-mail: yanabolotko@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, Коломяжский 21, корп. 2

Резюме

Цель. Оценить влияние метаболического контроля гестационного сахарного диабета (ГСД) на течение перинатального периода и антропометрические параметры новорожденных.

Материалы и методы. 300 новорожденных были разделены на 4 группы в зависимости от метаболического контроля матери. 1-я группа – гликемия натощак < 5,1 ммоль/л, через 1 час после еды < 7,0 ммоль/л (n = 50); 2-я – < 5,3 ммоль/л и < 7,8 ммоль/л (n = 90); 3-я – > 5,3 ммоль/л и > 7,8 ммоль/л (n = 46) соответственно; 4-я группа – контроль (n = 114). Проведен анализ течения перинатального периода, оценены антропометрические параметры по таблицам INTERGROWTH-21st.

Результаты. Между группой ГСД и контролем найдены различия в частоте акушерского травматизма (38,7 и 12,3% соответственно, p = 0,0000005), риск которого ассоциирован с массой тела новорожденного «выше среднего» (p = 0,04). В группах 2 и 3 риск рождения ребенка с массой (группа 1/группа 4, ОШ = 1,9, p = 0,1; гр. 2/гр. 4, ОШ = 2,6, и гр. 3/гр. 4, ОШ = 3,7, p < 0,05), соотношением масса/длина (гр. 1/гр. 4, ОШ = 0,9, p = 0,9; гр. 2/гр. 4, ОШ = 3,6, и гр. 3/гр. 4, ОШ = 4,9, p < 0,05) и окружностью головы (гр. 1/гр. 4, ОШ = 1,1, p = 0,6; гр. 2/гр. 4, ОШ = 2,5, и гр. 3/гр. 4, ОШ = 2,9, p < 0,05) «выше среднего» по сравнению с группой 4 был выше. В раннем неонатальном периоде при ГСД гипогликемия встречалась чаще, чем в контрольной группе 4. Наиболее низкий риск был в группе 1 (гр. 1/гр. 4, ОШ = 4,8; гр. 2/гр. 4, ОШ = 6,7; гр. 3/гр. 4, ОШ = 7,9, p < 0,05).

Выводы. Наиболее низкая частота и риск нежелательных последствий был получен в группе 1, которая соответствует критериям контроля Российского консенсуса.

Ключевые слова: гестационный диабет, гипергликемия, беременность, макросомия, диабетическая фетопатия, метаболический контроль

Для цитирования: Масель А.С., Никитина И.Л., Яблунувская Д.А., Текуева В.Х., Попова П.В., Каприор Е.В., Ткачук А.С., Болотко Я.А. Роль метаболического контроля гликемии при гестационном сахарном диабете в программировании перинатального риска. *Медицинский совет.* 2019;(17):218-225. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-218-225.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of metabolic glycemic control in programming perinatal risk in gestational diabetes

Alisa S. Masel✉, ORCID: 0000-0001-6314-0471, e-mail: mase.lalisa@gmail.com

Irina P. Nikitina, ORCID: 0000-0003-4013-0785, e-mail: nikitina0901@gmail.com

Dar'ya A. Yablunovskaya, e-mail: dariayda@gmail.com

Venera Kh. Tekueva, e-mail: vinya0393@gmail.com

Polina V. Popova, ORCID: 0000-0002-3697-7791, e-mail: pvpopova@yandex.ru

Ekaterina V. Kaprior, e-mail: kaprior07@bk.ru

Aleksandra S. Tkachuk, e-mail: aleksandra.tkachuk.1988@mail.ru

Yana A. Bolotko, e-mail: yanabolotko@gmail.com

Almazov National Medical Research Centre; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Purpose. Evaluate the effect of metabolic control of gestational diabetes mellitus (GDM) on the perinatal period course and anthropometric parameters of newborns.

Materials and methods. 300 newborns were divided into 4 groups depending on the metabolic control of the mother. Group 1: fasting glycemia < 5.1 mmol/L, 1 hour after meals < 7.0 mmol/L (n = 50); Group 2: < 5.3 mmol/L and < 7.8 mmol/L (n = 90); Group 3:

> 5.3 mmol/L and > 7.8 mmol/L (n = 46), respectively; Group 4: control (n = 114). The analysis of the perinatal period course was carried out, the anthropometric parameters were estimated according to the tables INTERGROWTH-21st.

Results. Differences in the frequency of obstetric injuries, which risk is associated with «above average» body weight of the newborn (p = 0.04), were found between the GDM group and the control group (38.7 and 12.3%, respectively, p = 0.0000005). The risk of having a baby with «above average» body weight (Group 1/Group 4, OR = 1.9, p = 0.1; Gr. 2/Gr. 4, OR = 2.6, and Gr. 3/Gr. 4, OR = 3.7, p < 0.05), the ratio of weight/length (Gr. 1/Gr. 4, OR = 0.9, p = 0.9; Gr. 2/Gr. 4, OR = 3.6, and Gr. 3/Gr. 4, OR = 4.9, p < 0.05) and head circumference (G.1/Gr. 4, OR = 1.1, p = 0.6; Gr. 2/Gr. 4, OR = 2.5, and Gr. 3/Gr. 4, OR = 2.9, p < 0.05) was higher in Groups 2 and 3 than in Group 4. In the early neonatal period with GDM, hypoglycemia was more common than in the control Group 4. The lowest risk was in Group 1 (Gr. 1/Gr. 4, OR = 4.8; Gr. 2/Gr. 4, OR = 6.7; Gr. 3/Gr. 4, OR = 7.9, p < 0.05).

Conclusions. Group 1 showed the lowest frequency and risk of adverse effects, which meets the control criteria of the Russian consensus.

Keywords: gestational diabetes, hyperglycemia, pregnancy, macrosomia, diabetic fetopathy, metabolic control

For citation: Masel' A.S., Nikitina I.L., Yablunovskaya D.A., Tekueva V.Kh., Popova P.V., Kaprior E.V., Tkachuk A.S., Bolot'ko Ya.A. Role of metabolic glycemic control in programming perinatal risk in gestational diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):218-225. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-218-225.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ранний этап эмбриогенеза является критическим периодом формирования плода, во время которого неблагоприятные факторы внешней среды, генетическая предрасположенность и метаболические заболевания женщины могут программировать риски возникновения хронических. Гипергликемия матери во время беременности является одним из факторов эпигенетических модификаций, который ассоциирован с реализацией таких состояний, как ожирение, нарушения углеводного обмена и сахарный диабет, у потомства в будущем [1–3]. В настоящее время приняты международные алгоритмы диагностики гестационного сахарного диабета (ГСД), однако продолжается поиск наиболее оптимальных целевых значений гликемии во время беременности, ассоциированных с наименьшими перинатальными рисками (табл. 1) [4–7].

Ряд исследований подтвердили ассоциации ГСД с патологическими состояниями у потомства. Получены данные о риске нарушения синтеза лецитина и синдрома дыхательных расстройств у новорожденных [8], задержке нейрокогнитивного развития и нарушении внимания у детей в возрасте 18 месяцев [9], в раннем старте полового развития у девочек [10], нарушении толерантности к углеводам в подростковом возрасте, избытке массы тела, ожирении, повышении объема талии у подростков [11], а

также повышенном уровне артериального давления у детей в возрасте 7 лет [12]. В настоящее время продолжает изучаться ассоциация ГСД с краткосрочными и отдаленными последствиями для здоровья ребенка и матери. Также предметом исследовательского интереса является установление целевых значений гликемии во время беременности, при которых негативные влияния на течение перинатального периода и вклад в формирование патологических изменений здоровья потомства будут минимизированы.

Целью данного исследования явилось проведение сравнительного анализа разного уровня целевой гликемии матери во время беременности для выявления наиболее оптимальных значений в снижении перинатальных рисков со стороны беременной женщины и потомства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное когортное исследование было выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (гендиректор – академик РАН Е.В. Шляхто) в период 2015–2018 гг.

В исследование было включено 186 доношенных детей от женщин, которым на 24–28-й неделе беременности был выполнен оральным глюкозотолерантный тест и подтвержден гестационный сахарный диабет в соот-

- **Таблица 1.** Целевые значения метаболического контроля в соответствии с протоколами международных ассоциаций
- **Table 1.** Target values of metabolic control set by protocols of international associations

Глюкоза, ммоль/л	Российский национальный консенсус	Американская диабетологическая ассоциация	Эндокринологическое общество	Международная федерация гинекологии и акушерства
Натощак	<5,1	<5,3	<5,3	<5,3
Через 1 час	<7,0	<7,8	<7,8	<7,8
Через 2 часа		<6,7	<6,7	<6,7
Перед сном	<5,1			

ветствии с критериями Российского национального консенсуса (табл. 2) [4]. После установления диагноза женщины были обучены проведению самоконтроля и ведению дневников учета гликемии. Исходно всем женщинам назначалась диетотерапия. В случае регистрации значений гликемии, не соответствующих поставленным целям, более 2 раз в неделю на протяжении 2 недель наблюдения в терапию включался инсулин.

● **Таблица 2.** Критерии диагностики гестационного сахарного диабета

● **Table 2.** Diagnostic criteria for gestational diabetes

Глюкоза венозной плазмы	Ммоль/л	Мг/дл
Натощак	≥5,1, но <7,0	≥92, но <126
ГСД, оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы		
• Через 1 час	≥10,0	≥180
• Через 2 часа	≥8,5	≥153

Группу контроля составили 114 доношенных детей у женщин без ГСД.

В соответствии с уровнем целевой гликемии женщины во время беременности дети были разделены на 4 группы: *Группа 1* – метаболический контроль женщины в соответствии с Российским национальным консенсусом: натощак менее 5,1 ммоль/л и/или через 1 час после еды менее 7,0 ммоль/л. [4].

Группа 2 – метаболический контроль женщины в соответствии с международными критериями: натощак менее 5,3 ммоль/л и/или 7,8 ммоль/л через час после еды [5, 6].

Группа 3 – нецелевой метаболический контроль: более 5,3 ммоль/л натощак и/или 7,8 ммоль/л через час после еды.

Группа 4 – группа контроля – дети у женщин без ГСД.

По анализу медицинской документации была проведена оценка течения перинатального периода и патологических состояний со стороны матери, плода и новорожденного ребенка. Были оценены антропометрические показатели при рождении в соответствии с полом и сроком гестации с использованием калькулятора INTERGROWTH-21st [13]: масса тела, длина тела, соотношение масса/длина тела, окружность головы. Параметры в пределах ±1 стандартного отклонения (SD) оценивались как вариант нормы, отклонения более и менее 1 SD от медианы оценивались «выше среднего» и «ниже среднего» соответственно.

Уровень глюкозы новорожденных оценивали глюкозооксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора AbbotArchitect 8000 (референсный интервал 3,89–5,5 ммоль/л).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистический анализ проводился в среде пакета Microsoft Office 2013 (15.0) с использованием программы Epi Info (Epi Info 7.2.2.16, CDC, США). Для сравнения распределения качественных признаков был использован критерий χ^2 , ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и метод логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

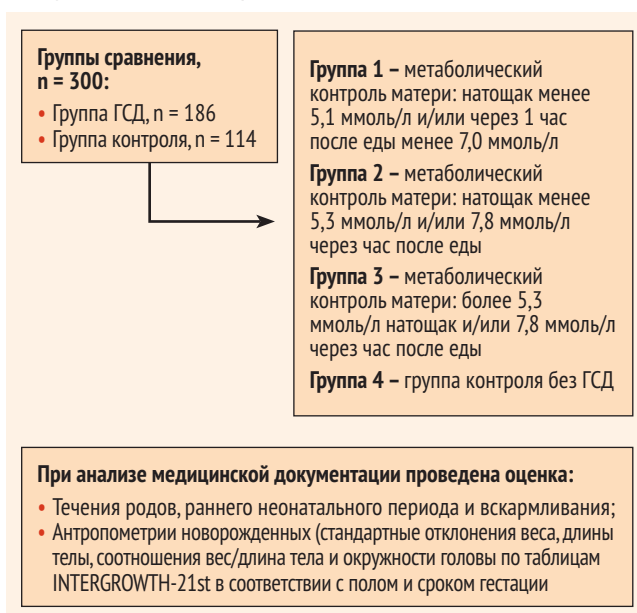
Ретроспективно по анализу медицинской документации проведено сравнение неблагоприятных событий в перинатальном периоде в группах женщин, имеющих и не имеющих ГСД. Родоразрешение большинства женщин в обеих группах осуществлялось через естественные родовые пути (группа ГСД 75,8%, группа без ГСД 77,2%, $p = 0,8$). Частота оперативного родоразрешения была низкой (группа ГСД 23,6%, группа контроля 21,9%, $p = 0,8$). Достоверно чаще в группе ГСД имел место акушерский травматизм (разрыв шейки матки и разрыв промежности) – в группе ГСД 38,7%, в группе контроля 12,3%, $p = 0,0000005$, при этом потребность в наложении вакуум-экстрактора для извлечения плода была низкой в обеих группах (группа ГСД 2,7%, группа контроля 2,6%, $p = 0,9$). Акушерская травма новорожденных в группе ГСД и группе контроля также встречалась редко: перелом ключицы новорожденных (1,7 и 0,8% соответственно, $p = 0,7$) и кефалогематома новорожденных (4,3% против 3,5%, $p = 0,9$). Патологическая желтуха встречалась в 4,8% случаев в группе ГСД и в 3,5% в группе контроля ($p = 0,9$); физиологическая – 23,1 и 21,9% соответственно ($p = 0,9$). Необходимость в проведении фототерапии у 15,6% детей имела место в группе ГСД, 19,9% – в группе контроля ($p = 0,9$).

Большинство детей в обеих группах получали грудное вскармливание (группа ГСД 70,8%, группа контроля 80,7%, $p = 0,08$), искусственное вскармливание получали 1,6% детей из группы ГСД и 1,7% в группе контроля ($p = 0,9$), на смешанном вскармливании находились 27,6 и 17,6% соответственно ($p = 0,1$).

Нейросонография была выполнена у 16,7% новорожденных из группы ГСД и у 25,4% из группы контроля, $p = 0,07$. Последующей консультации невролога потребовало 7,5% детей из группы ГСД, 13,2% – из группы

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Study design



контроля, $p = 0,2$. Необходимость в проведении инфузионной терапии растворами глюкозы в периоде новорожденности в группах не различалась (группа ГСД 6,5%, группа контроля 2,6%, $p = 0,2$).

Таким образом, при анализе нежелательных событий в перинатальном периоде установлена лишь большая частота материнского травматизма интранатально, остальные состояния были сопоставимы по частоте встречаемости.

Анализируя особенности углеводного обмена в раннем неонатальном периоде, было установлено, что в группе ГСД отмечалось значительно большее количество новорожденных, имевших эпизоды гипогликемий (23% в группе ГСД против 3,5% в группе контроля, $p = 0,000002$). Сравнимые показатели представлены в *таблице 3*.

Классическим проявлением диабетической фетопатии как следствия декомпенсации манифестного сахарного диабета считается макросомия, диагностируемая при массе ребенка при рождении более 4 кг/выше 90-го перцентиля для пола и возраста [14]. Однако в группе новорожденных от женщин с ГСД, по сравнению с группой контроля, статистических различий в представленности данного признака получено не было (группа ГСД 13,4%, группа контроля 7,9%, $p = 0,2$). Достоверные различия были получены при сравнении ряда других антропометрических показателей. Количество детей с признаком массы тела «выше среднего» (34,4% против 16,8%, $p = 0,0009$), отношением массы к длине тела «выше среднего» (85,9% против 73,1%, $p = 0,009$) и окружности головы «выше среднего» (52,7 и 33,3% соответственно, $p = 0,001$) в группе ГСД по сравнению с группой контроля было достоверно выше.

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ частоты ранее выявленных отклонений в зависимости от вариантов целевой гликемии (или метаболического контроля) в группах с ГСД и группе без ГСД (*табл. 4*).

Вне зависимости от группы метаболического контроля ГСД был ассоциирован с повышением акушерского травматизма (группа 1/группа 4, ОШ = 3,6, $p = 0,01$; группа 2/группа 4, ОШ = 5,0, $p = 0,000003$; группа 3/группа 4, ОШ = 4,8, $p = 0,0001$), при этом относительный риск травма-

● **Таблица 3.** Сравнение течения перинатального периода в группе гестационного сахарного диабета и группе контроля

● **Table 3.** Comparison of the course of perinatal period in the gestational diabetes group and the control group

Признак	Группа ГСД, (n = 186)	Группа контроля, (n = 114)	p *
Естественные роды	141 (75,8%)	88 (77,2%)	0,8
Кесарево сечение	45 (23,6%)	26 (21,9%)	0,8
Акушерский травматизм (разрыв промежности, шейки матки)	72 (38,7%)	14 (12,3%)	0,0000005
Вакуум-экстракция плода	5 (2,7%)	3 (2,6%)	0,9
Перелом ключицы новорожденного	5 (1,7%)	1 (0,8%)	0,7
Кефалогематома новорожденного	8 (4,3%)	4 (3,5%)	0,9
Желтуха новорожденного	52 (27,9%)	29 (25,6%)	0,6
Патологическая желтуха новорожденного	9 (4,8%)	4 (3,5%)	0,8
Физиологическая желтуха новорожденного	43 (23,1%)	25 (21,9%)	0,9
Гемолитическая болезнь новорожденного	4 (2,2%)	0	0,2
Фототерапия	29 (15,6%)	17 (19,9%)	0,9
Грудное вскармливание	132 (70,8%)	92 (80,7%)	0,08
Искусственное вскармливание	3 (1,6%)	2 (1,7%)	0,9
Смешанное вскармливание	51 (27,6%)	20 (17,6%)	0,1
Гипогликемия новорожденных (менее 2,6 ммоль/л)	43 (23%)	4 (3,5%)	0,000002
Проведение инфузионной терапии растворами глюкозы	12 (6,5%)	3 (2,6%)	0,2
Антибактериальная терапия новорожденных	5 (2,7%)	8 (7,1%)	0,08
Проведение нейросонографии новорожденным	31 (16,7%)	29 (25,4%)	0,07
Консультация невролога	14 (7,5%)	15 (13,2%)	0,2

* Критерий χ^2 для качественных признаков.

● **Таблица 4.** Сравнение показателей в зависимости от метаболического контроля

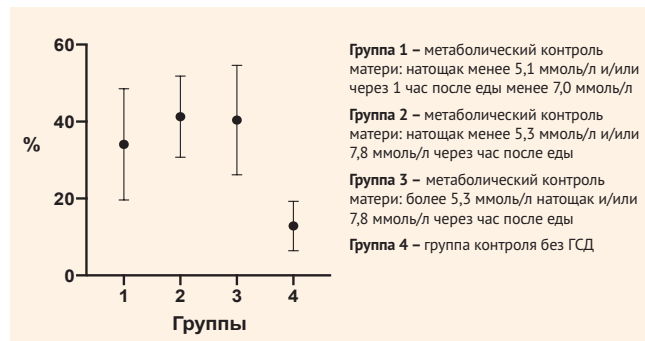
● **Table 4.** Comparison of indicators depending on metabolic control

Показатель	Группа 1 (n = 50)	p *	Группа 2 (n = 90)	p **	Группа 3 (n = 46)	p ***	Группа 4 (n = 114)
Акушерский травматизм	15 (33,3%)	0,01	37 (41%)	0,0003	20 (40%)	0,0001	14 (12,2%)
Гипогликемия новорожденных	9 (18%)	0,01	21 (23%)	0,0006	12 (26,6%)	0,0009	5 (4,4%)
SD массы тела более +1, но менее +2 (выше среднего)	14 (28%)	0,2	19 (34%)	0,03	19 (42,2%)	0,02	19 (16,7%)
SD соотношения масса/длина тела более +1, но менее +2 (выше среднего)	3 (6%)	0,9	17 (18,9 %)	0,02	11 (24,4%)	0,007	7 (6,1%)
SD окружности головы более +1, но менее +2 (выше среднего)	19 (38%)	0,6	52 (57,7%)	0,001	29 (63%)	0,003	38 (33,9%)

Примечание. Критерий χ^2 для качественных признаков. * Сравнение группы 1 и группы 4. ** Сравнение группы 2 и группы 4. *** Сравнение группы 3 и группы 4.

● **Рисунок 2.** Частота акушерского травматизма в группах сравнения ($p = 0,0000005$)

● **Figure 2.** Incidence of obstetric injuries in the comparison groups ($p = 0,0000005$)



тизма матери был ассоциирован с массой тела новорожденного «выше среднего» (ОШ 1,9, $p = 0,04$). Данные анализа представлены на *рисунке 2 и 3*.

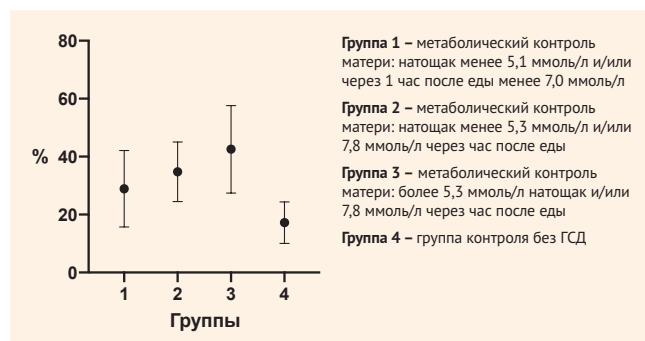
Анализируя особенности антропометрических показателей детей группы ГСД в зависимости от метаболического контроля матери, было выявлено, что количество детей с признаком массы тела «выше среднего» в группе 1 и группе 4 статистически не различалось (группа 1/группа 4, ОШ = 1,9, $p = 0,1$) в то время как в группах 2 и 3 по сравнению с группой 4 количество детей и риск рождения ребенка с данным признаком были достоверно выше (группа 2/группа 4, ОШ = 2,6, $p = 0,004$; группа 3/группа 4, ОШ = 3,7, $p = 0,001$). Данные анализа представлены на *рисунках 4 и 5*.

Достоверных отличий между группами в отношении увеличения количества детей с признаком массы тела более +2 SD, т. е. макросомии, не отмечалось (группа 1/группа 4, ОШ = 0,5, $p = 0,6$; группа 2/группа 4, ОШ = 1,9, $p = 0,3$; группа 3/группа 4, ОШ = 2,7, $p = 0,2$).

В группах 2 и 3 установлено увеличение количества детей с признаком соотношения масса/длина тела «выше среднего», а также повышение риска рождения ребенка с данным признаком по сравнению с группой контроля

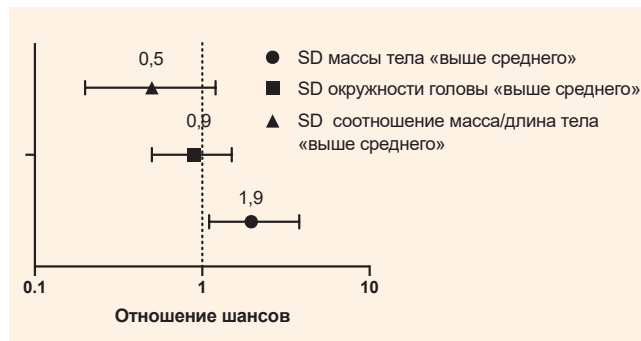
● **Рисунок 4.** Частота признака массы тела выше среднего (более +1 SD, но менее +2 SD) в зависимости от метаболического контроля матери ($p = 0,0009$)

● **Figure 4.** Incidence of the sign of above-average weight (more than +1 SD, but less than +2 SD) depending on the maternal metabolic control. ($p = 0,0009$)



● **Рисунок 3.** Ассоциация риска акушерской травмы с антропометрическими параметрами новорожденного

● **Figure 3.** Association between obstetric injury risk and newborns anthropometric measurements



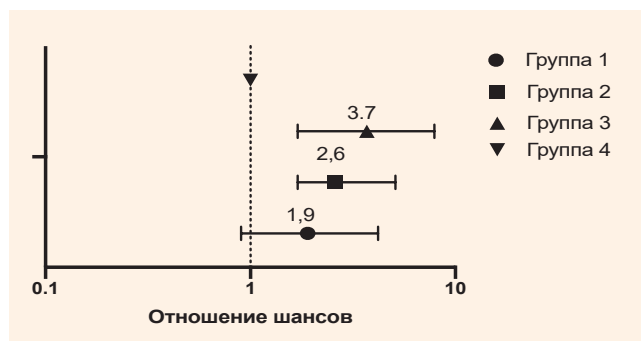
(группа 2/группа 4, ОШ = 3,6, $p = 0,007$; группа 3/группа 4, ОШ = 4,9, $p = 0,002$). При сравнении группы 1 и группы 4 данной тенденции не отмечалось (группа 1/группа 4, ОШ = 0,9, $p = 0,9$). Результаты анализа представлены на *рисунках 6 и 7*.

При анализе количества детей с окружностью головы «выше среднего» достоверных отличий в частоте возникновения данного признака в группе 1 по сравнению с группой 4 найдено не было, в то время как принадлежность к группам 2 и 3 увеличивала частоту и шанс рождения ребенка с данным антропометрическим признаком (группа 1/группа 4, ОШ = 1,1, $p = 0,6$; группа 2/группа 4, ОШ = 2,5, $p = 0,001$; группа 3/группа 4, ОШ = 2,9, $p = 0,003$). Данные анализа представлены на *рисунках 8 и 9*.

При анализе особенности углеводного обмена в раннем неонатальном периоде установлено, что частота развития гипогликемии была значимо выше в группе ГСД, риск ее развития был ассоциирован с метаболическим контролем матери и являлся наиболее низким в группе 1, увеличиваясь в группе 2, и был максимальным в группе 3 (группа 1/группа 4, ОШ = 4,8, $p = 0,007$; группа 2/группа 4, ОШ = 6,7, $p = 0,0003$; группа 3/группа 4, ОШ = 7,9, $p = 0,003$). Данные анализа представлены на *рисунках 10 и 11*.

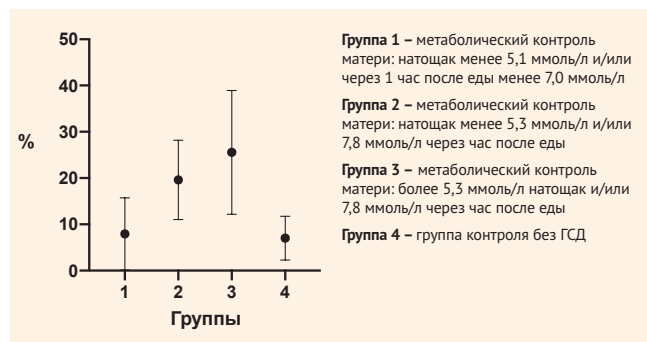
● **Рисунок 5.** Риск рождения ребенка с массой тела выше среднего (более +1 SD, но менее +2 SD) в зависимости от метаболического контроля матери

● **Figure 5.** Risk of having a baby with above-average weight (more than +1 SD, but less than +2 SD) depending on the maternal metabolic control



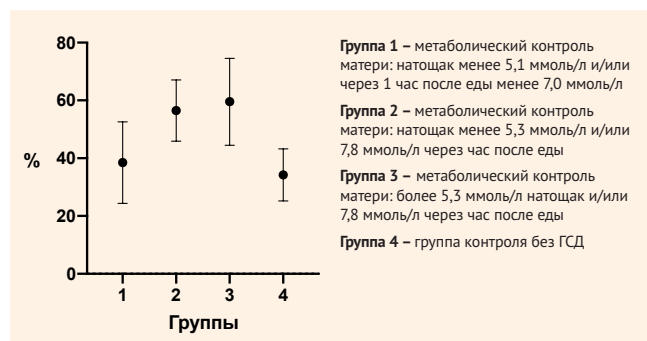
● **Рисунок 6.** Частота признака соотношения масса/длина тела выше среднего (более +1 SD, но менее +2 SD) в зависимости от метаболического контроля матери ($p = 0,007$)

● **Figure 6.** Incidence of the sign of above-average weight/length ratio (more than +1 SD, but less than +2 SD) depending on the maternal metabolic control. ($p = 0,007$)



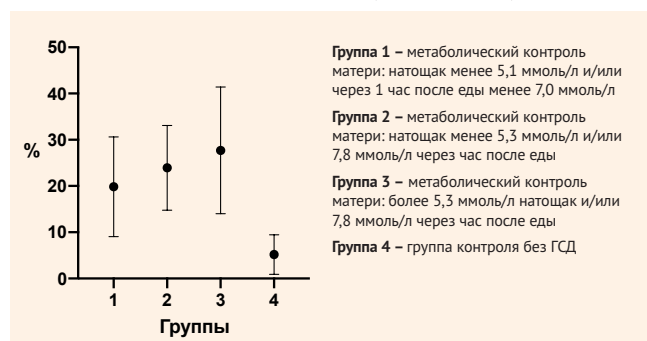
● **Рисунок 8.** Частота признака окружность головы выше среднего (более +1 SD, но менее +2 SD) в зависимости от метаболического контроля матери ($p = 0,01$)

● **Figure 8.** Incidence of the sign of above-average head circumference (more than +1 SD, but less than +2 SD) depending on the maternal metabolic control. ($p = 0,01$)



● **Рисунок 10.** Частота неонатальной гипогликемии в зависимости от метаболического контроля матери ($p = 0,000002$)

● **Figure 10.** Incidence of neonatal hypoglycemia depending on the maternal metabolic control. ($p = 0.000002$)

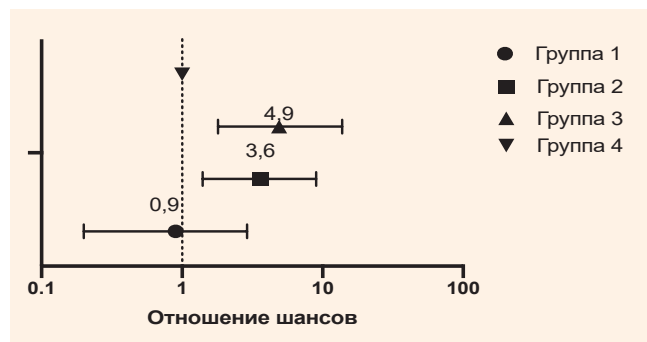


ВЫВОДЫ

1. Перинатальный период при ГСД ассоциирован с повышением акушерского травматизма и рождением детей с массой тела «выше среднего».
2. Ранний неонатальный период при ГСД характеризуется высокой частотой развития гипогликемии, наибо-

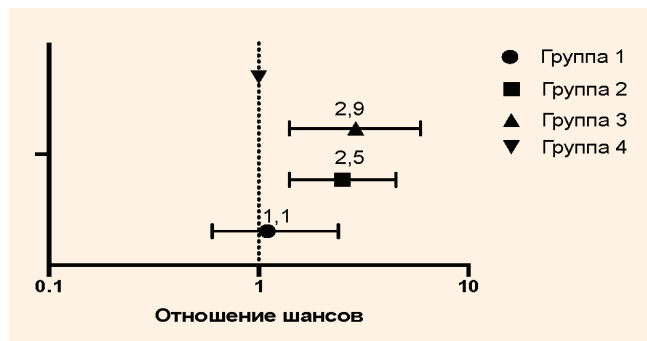
● **Рисунок 7.** Риск рождения ребенка с соотношением масса/длина тела выше среднего (более +1 SD, но менее +2 SD) в зависимости от метаболического контроля матери

● **Figure 7.** Risk of having a baby with above-average weight/length ratio (more than +1 SD, but less than +2 SD) depending on the maternal metabolic control.



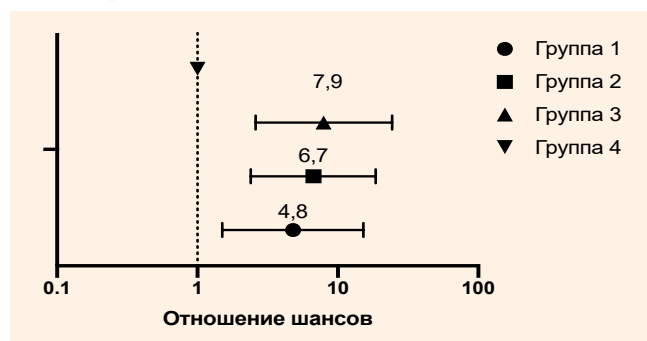
● **Рисунок 9.** Риск рождения ребенка с окружностью головы выше среднего (более +1 SD, но менее +2 SD) в зависимости от метаболического контроля матери

● **Figure 9.** Risk of having a baby with above-average head circumference (more than +1 SD, but less than +2 SD) depending the maternal metabolic control.



● **Рисунок 11.** Риск развития неонатальной гипогликемии в зависимости от метаболического контроля матери

● **Figure 11.** Risk of developing neonatal hypoglycemia depending on the maternal metabolic control



лее низкий риск которой ассоциирован с целевыми значениями гликемии беременной женщины натощак менее 5,1 ммоль/л и через 1 час после еды менее 7,0 ммоль/л, что соответствует рекомендациям Российского консенсуса.

3. Диабетическая фетопатия при ГСД имеет отличия от фетопатии при прегестационном диабете и характе-

ризуется антропометрическими отклонениями массы тела, соотношения массы к длине тела и окружности головы более +1 SD, но менее +2 SD, что соответствует оценке «выше среднего».

4. В целом наиболее низкая частота нежелательных последствий исследованных параметров потомства

при ГСД женщин была достигнута в группе целевой гликемии, соответствующей рекомендациям Российского консенсуса по гестационному диабету.



Поступила / Received 26.06.2019
Отрецензирована / Review 15.07.2019
Принята в печать / Accepted 25.07.2019

Список литературы / References

- Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;(35):595–601. Available at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF00400248.pdf>.
- Масель А.С., Сабирова Э.М., Каприор Е.В., Никитина И.Л. Эволюция представлений о гестационном сахарном диабете (обзор). *Педиатрия. Прил. к журн. Consilium Medicum*. 2018;(3):85–91. Режим доступа: http://pediatria.orscience.ru/archive/2018/evolyutsiya-predstavleniy-o-gestatsionnom-sakharnom-diabete-obzor_3624/?element.
- Masel A.S., Sabirova E.M., Kaprior E.V., Nikitina I.L. The evolution of perceptions of gestational diabetes mellitus (review). *Pediatria = Pediatrics (Addendum to Journal of Consilium Medicum)*. 2018;(3):85–91. (In Russ) Available at: http://pediatria.orscience.ru/archive/2018/evolyutsiya-predstavleniy-o-gestatsionnom-sakharnom-diabete-obzor_3624/?element.
- Мирошник Е.В., Рюмина И.И., Зубков В.В.. Влияние сахарного диабета матери на здоровье новорожденного. *Акушерство и гинекология*. 2016;(9):45–49. doi: 10.18565/aig.2016.9.45–9.
- Miroshnik E.V., Ryumina I.I., Zubkov V.V. The effect of maternal diabetes on the health of the newborn. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2016;(9):45–49. (In Russ) doi: 10.18565/aig.2016.9.45–9.
- Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. от имени рабочей группы. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Consilium Medicum*. 2013;(4):5–9. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2013/rossiyskiy_natsionalnyy_konsensus_gestatsionnyy_sakharnyy_diabet_diagnostika_lechenie_poslerodovoe_n/.
- Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Gestational Diabetes: Diagnosis, Treatment, Postpartum Monitoring. *Consilium Medicum*. 2013;(4):5–9. Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2013/rossiyskiy_natsionalnyy_konsensus_gestatsionnyy_sakharnyy_diabet_diagnostika_lechenie_poslerodovoe_n/.
- Standards of Medical Care in Diabetes—2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(1):4–5. doi: 10.2337/dc17-S003.
- Blumer I., Hadar E., Hadden D.R., Jonanovic L., Mestman J.H., Murad M.H., Yogev Y. Diabetes and Pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *The journal of clinical endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4227–4249. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/11/4227/2834745>.
- Hod M., Kapur A., Sacks D., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G.C., Cabero Roura L., McIntyre H.D., Morris J.L., Divakar H. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO). Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(3):173–211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
- Bartáková V., Malúšková D., Mužík J., Belobradkova J., Kankova K. Possibility to predict early postpartum glucose abnormality following gestational diabetes mellitus based on the results of routine mid-gestational screening. *Biochemia Medica*. 2015;25(3):460–468. doi: 10.11613/BM.2015.047.
- Torres-Espinola F.J., Berglund S.K., García-Valdés L.M., Segura T., Jerez A., Campos D., Moreno-Torres R., Rueda R., Catena A., Pérez-García M., Campoy C. Maternal Obesity, overweight and gestational diabetes affect the offspring neurodevelopment at 6 and 18 months of age – A follow up from the PREOBE Cohort. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133010. doi: 10.1371/journal.pone.0133010.
- Grunnet L.G., Hansen S., Hjort L., Madsen C.M., Kampmann F.B., Thuesen A.C.B., Granström C., Strøm M., Maslova E., Frikke-Schmidt R., Damm P., Chavarro J.E., Hu F.B., Olsen S.F., Vaag A. Adiposity, dysmetabolic traits, and earlier onset of female puberty in adolescent offspring of women with gestational diabetes mellitus: A clinical study within the Danish national birth cohort. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1746–1755. doi: 10.2337/dc17-0514.
- Scholtens D.M., Kuang A., Lowe L.P., Hamilton J., Lawrence J.M., Leibel Y., Brickman W.J., Clayton P., Ma R.C., McCance D., Tam W.H., Catalano P.M., Linder B., Dyer A.R., Lowe W.L., Metzger B.E. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):382–391. doi: 10.2337/dc18-2021.
- Tam W.H., Ma R.C.W., Ozaki R., Li A.M., Chan M.H.M., Yuen L.Y., Lao T.T.H., Yang X., Ho C.S., Tutino G.E., Chan J.C.N. In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care*. 2017;40(5):679–686. doi: 10.2337/dc16-2397.
- Villar J., Cheikh L.L., Victora C.G., Ohuma E.O., Bertino E., Altman D.G., Lambert A., Papageorgiou A.T., Carvalho M., Jaffer Y.A., Gravett M.G., Purwar M., Frederick I.O., Noble A.J., Pang R., Barros F.C., Chumlea C., Bhutta Z.A., Kennedy S.H. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;(384):857–868. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
- Ng S.K., Olog A., Spinks A.B., Cameron C.M., Searle J., McClure R.J. Risk factors and obstetric complications of large for gestational age births with adjustments for community effects: Results from a new cohort study. *BMC Public Health*. 2010;460:10. doi: 10.1186/1471-2458-10-460.

Информация об авторах:

Масель Алиса Сергеевна, врач – детский эндокринолог, аспирант кафедры детских болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: masel.alisa@gmail.com

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, врач – детский эндокринолог, заведующая кафедрой детских болезней, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: nikitina0901@gmail.com

Яблуневская Дарья Александровна, клинический ординатор кафедры детских болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: dariayda@gmail.com

Текучева Венера Хусейновна, клинический ординатор кафедры детских болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: vinya0393@gmail.com

Попова Полина Викторовна, врач-эндокринолог, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией эндокринных заболеваний у беременных, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: pvpopova@yandex.ru

Каприор Екатерина Васильевна, клинический ординатор кафедры детских болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: kaprior07@bk.ru

Ткачук Александра Сергеевна, врач-эндокринолог, аспирант кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: aleksandra.tkachuk.1988@mail.ru

Болотько Яна Алексеевна, врач-эндокринолог, аспирант кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)702-37-49, доб. 002418, e-mail: yanabolotko@gmail.com

Information about the authors:

Alisa S. Masel, Pediatric Endocrinologist, a post-graduate student of Chair for Childhood Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: masel.alisa@gmail.com

Irina L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pediatric Endocrinologist, Head of Chair for Childhood Diseases, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: nikitina0901@gmail.com

Dar'ya A. Yablunovskaya, Resident Medical Practitioner, Chair for Childhood Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: dariayda@gmail.com

Venera Kh. Tekueva, Resident Medical Practitioner, Chair for Childhood Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: vinya0393@gmail.com

Polina V. Popova, Cand. of Sci. (Med.), Endocrinologist, Head of Research Laboratory of Endocrine Disorders in Pregnancy, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: pvpopova@yandex.ru

Ekaterina V. Kaprior, Resident Medical Practitioner, Chair for Childhood Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: kaprior07@bk.ru

Aleksandra S. Tkachuk, Endocrinologist, a post-graduate student of Chair for Internal Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: aleksandra.tkachuk.1988@mail.ru

Yana A. Bolot'ko, Endocrinologist, a post-graduate student of Chair for Internal Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 21 Kolomyazhskiy prospekt, St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: yanabolotko@gmail.com

Взгляд педиатра на лечение атопического дерматита с применением метилпреднизолона

Ф.П. Романюк✉, ORCID 0000-0001-8577-2330, e-mail: pitspb2004@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Статья посвящена современному представлению об этиопатогенезе атопического дерматита у детей, на основании чего, с точки зрения врача-педиатра, принимается решение об эффективных современных лечебно-профилактических мероприятиях.

Должное внимание отводится описанию высокоэффективных топических глюкокортикостероидов, позволяющих в короткие сроки достичь контроля над заболеванием. Среди всех топических кортикостероидов метилпреднизолона ацепонат 0,1%-ного местного глюкокортикостероид применяется у детей с 4 месяцев и имеет оптимальный безопасный терапевтический индекс, что продемонстрировано в рандомизированных исследованиях. В статье отражены принципы ведения больных детей с атопическим дерматитом, учитывающие широкий спектр коморбидных состояний и заболеваний.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, топические кортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат, коморбидные заболевания, Адвантан

Для цитирования: Романюк Ф.П. Взгляд педиатра на лечение атопического дерматита с применением метилпреднизолона. *Медицинский совет*. 2019;(17):226-234. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-226-234.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pediatrician's view about the treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone

Fedor P. Romanyuk✉, ORCID 0000-0001-8577-2330, e-mail: pitspb2004@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The article considers the present-day idea of the etiopathogenesis of atopic dermatitis in children, which forms, from the pediatrician's point of view, basis for decision making on effective modern therapeutic and preventive measures.

Due attention is given to the description of highly effective topical glucocorticosteroids, which allows to gain control over the disease within a short time. Among all the topical corticosteroids of methylprednisolone aceponate 0.1%, local glucocorticosteroid can be used in children aged 4 months and older and has an optimal therapeutic index, safe, which is proved in the randomized trials. The article states the principles of management of sick children with atopic dermatitis, taking into account a wide range of comorbid conditions and diseases.

Keywords: atopic dermatitis, children, topical corticosteroids, methylprednisolone aceponate, comorbid diseases, Advantan

For citation: Romanyuk F.P. Paediatrician's view about the treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):226-234. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-226-234.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся наличием зуда, экзантем, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления [1–3].

АтД в типичных случаях начинается в раннем возрасте (30% у младенцев), характеризуется разной интенсивностью зуда, повышенной трансэпидермальной потерей воды, снижением барьерной функции кожи и увеличением проницаемости для окружающих аллергенов. У 50% детей с АтД первые клинические проявления заболевания фик-

сируются в возрасте до 6 месяцев [2–4]. Именно с этого возраста необходимы мероприятия по стабилизации кожного барьера для снижения риска реализации развития АтД, в особенности у лиц с наследственной атопической предрасположенностью. АтД часто сочетается с другими формами аллергической патологии: пищевой аллергией (ПА), аллергическим конъюнктивитом, аллергическим ринитом (АР), бронхиальной астмой (БА) [3–6].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

АтД развивается преимущественно у лиц с генетической предрасположенностью, зачастую являясь первым

проявлением атопического марша, включающего развитие пищевой аллергии, экземы, АР и БА [2, 7]. IgE-опосредованная аллергия является обычной иммунопатологической реакцией, развивающейся у сенсибилизированного пациента в сроки от нескольких минут до 2 часов от момента встречи с аллергеном. Белок продуктов стимулирует синтез IgE. Эти реагены связываются с рецепторами реактивных клеток (базофилы, тучные клетки). Комплекс IgE и аллерген встраиваются в рецепторные структуры базофилов, что сопровождается резкой повышенной проницаемостью мембран реактивных клеток и выбросом в тканевые среды (кровь, лимфу) биологически активных веществ. В результате наступает расширение сосудов, гиперсекреция слизи, спазм гладкой мускулатуры, зуд, гиперемия, отек, крапивница [2, 8, 9].

Активация тучных клеток сопровождается гиперпродукцией цитокинов, привлекающих в очаг воспаления различные клетки. В результате развивается поздняя фаза аллергического воспаления [2, 10].

HelGE-опосредованная на пищевые аллергены реакция опосредована Т-клеточным ответом, развивается медленно, характерна для хронизации воспалительного процесса. Этот тип реакции присущ для клиники АД, в особенности с гастроэнтерологической аллергической патологией при проктоколите и энтероколите, а также герпетиформном дерматите [2, 3].

В коже больных АД дендритных клеток (клеток Лангерганса) значительно больше, чем у здоровых детей. Дендритные клетки (ДК) презентуют антигены – аллергены CD4⁺-Th2-лимфоцитов, которые активируются и синтезируют цитокины IL4, IL5, IL13, IL32, TNF-альфа при снижении секреции IL10, TNF-гамма. При хронизации воспаления активизируются и Th1, Th17, Th22-клетки [2, 11].

В позднюю фазу аллергической реакции под действием IL5, IL6, IL8 усиливается миграция эозинофилов и макрофагов в очаг воспаления с его хронизацией.

В результате зуда кожи при ее травматизации из кератиноцитов дополнительно высвобождаются нейропептиды и провоспалительные цитокины, усиливающие воспаление.

В патогенезе АД большое значение отводится барьерной функции клеток кожи. Филаггрин является ключевым структурным белком, отвечающим за функцию клеток кожи. Образующиеся полимеры профилаггрина дефосфолируются, расщепляются с образованием мономеров филаггрина, способствующих поддержанию естественного увлажняющего фактора (группа метаболитов) и pH кожи, а также трансформации кератиноцитов в корнеоциты кожи [2, 3, 11].

Мутации в гене, кодирующем филаггрин, образуют усеченные полимеры профилаггрина, ведущего к нарушению морфологии кератиноцитов. Соответственно, снижается барьерная функция кожи, что ведет к повышению проницаемости для аллергенов окружающей среды [3, 8].

Доказана связь между нулевой мутацией филаггрина и тяжестью АД у детей [8, 12].

Кодирование по МКБ-10:

L.20. Атопический дерматит.

L.20.8. Другие атопические дерматиты.

L.20.9. Атопический дерматит неуточненный.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АД развивается обычно в первые месяцы жизни (чаще после 2 месяцев, а до этого – себорейный дерматит и др.), принимая затем рецидивирующее течение с возможностью полной или неполной ремиссии, различной частотой обострений и длительности заболевания (табл. 1) [2, 13].

● **Таблица 1.** Рабочая классификация АД у детей

● **Table 1.** Working classification of AD in children

Возрастные периоды	Младенческая (с 1 мес. до 1 года 11 мес.)
	Детская (с 2 лет до 11 лет 11 мес.)
	Подростковая (старше 12 лет)
Клинические формы	Экссудативная
	Эритематозно-сквамозная
	Эритематозно-сквамозная с лихенификацией
	Лихеноидная
	Пруригинозная
Тяжесть течения	Легкая
	Среднетяжелое
	Тяжелое
Распространенность процесса	Ограниченный
	Распространенный
	Диффузный
Клинико-этиологические варианты	С пищевой сенсибилизацией
	С грибковой сенсибилизацией
	С клещевой/бытовой сенсибилизацией
	С пыльцевой сенсибилизацией

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Младенческая форма (1 мес. – 1 год 11 мес.) – гиперемия кожи, отечность, микровезикулы, экссудация (мокнутые), корки, шелушение, трещины.

Локализация: лицо, наружная поверхность верхних и нижних конечностей, локтевые и подколенные ямки, запястье, туловище, ягодицы. Наличие зуда.

Дермографизм красный или смешанный. Патологические изменения затрагивают в основном эпидермис.

Детская форма (2–11 лет 11 мес.) – гиперемия (эритема) кожи, отечность, лихенификация, папулы, бляшки, эрозии, эксфолиация, геморрагические корочки, трещины. Кожные покровы сухие, покрыты большим количеством мелкопластинчатых и отрубевидных чешуек.

Локализация: сгибательная поверхность конечностей, переднебоковая поверхность шеи, локтевые и подколенные ямки, тыл кисти. Гиперпигментация век.

Порочный круг: зуд → расчесы → сыпь → зуд.

Дермографизм белый или смешанный. Патологические изменения в дерме превалируют над изменениями в эпидермисе.

Подростковая форма (12–18 лет) – на коже блестящие лихеноидные папулы, выраженная лихенификация, множество экскориаций и геморрагических корочек.

Локализация: лицо (периорбикулярная, периоральная области), шея (декольте), локтевые сгибы, запястья, тыльная поверхность кистей. Сильный зуд, нарушение сна, невротические реакции.

Дермографизм белый, стойкий. Патологические изменения в дерме превалируют над изменениями в эпидермисе. Субъективные признаки: зуд кожных покровов.

Признаки острого воспаления: стойкая гиперемия или преходящая эритема, папулезно-везикулярные высыпания, экссудация.

Признаки хронического воспаления: сухость кожи, шелушение, экскориация, лихенификация.

Локализация: симптомы носят распространенный или ограниченный характер.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОЖНОГО ПРОЦЕССА

Ограниченный АтД: локтевые, подколенные сгибы или тыл кисти, лучезапястные суставы или передняя поверхность шеи. Зуд умеренный, редкими приступами.

Распространенный АтД: более 5% площади кожи. Шея, кожа предплечий, лучезапястных суставов, кистей, локтевые, подколенные сгибы + прилегающие участки конечностей, грудь, спина. Зуд интенсивный.

Диффузный АтД: вся поверхность кожи (за исключением ладоней, носогубного треугольника). В патологический процесс вовлекаются кожа живота, паховые, ягодичные складки.

Зуд интенсивный, нередко приводящий к скальпированию кожи.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ, ПЕРИОДЫ И ФАЗЫ АД

Начальная стадия – гиперемия и отечность щек, легкое шелушение, гнейс, «молочный струп», преходящая эритема кожи щек и ягодич. Главная особенность – обратимость при условии своевременно начатого лечения.

Стадия выраженных изменений (период обострения).

Острая фаза: эритема → папулы → везикулы → эрозии → корки → шелушение.

Хроническая фаза: папулы → шелушение → экскориация → лихенификация.

Стадия ремиссии.

Неполная ремиссия (подострая фаза).

Полная ремиссия.

Клиническим выздоровлением считается, если отсутствуют клинические симптомы в течение 3–7 лет.

Пищевая аллергия (ПА) – коморбидное заболевание примерно у 40% детей с АД, имеющих высокий риск развития аллергического ринита (АР), бронхиальной астмы (БА), крапивницы, экзематозного дерматита (табл. 2).

● **Таблица 2.** Клинические проявления ПА [10]

● **Table 2.** Clinical manifestations of AD [10]

Клиника	IgE-опосредована (ГНТ)	HelgE-опосредована (задержка, хроническая реакция) (ГЗТ)
Кожа:		
Крапивница	+	
Ангioneвротический отек	+	
Эритема	+	+
Зуд	+	+
Экзема	+	+
Респираторный синдром:		
Отек гортани	+	
Ринорея	+	
Бронхоспазм	+	
Заложенность носа	+	
Кашель	+	
Стеснение в груди	+	
Хрипы	+	
Одышка	+	
Гастроинтестинальный синдром:	+	
Ангине в ротический отек губ, языка, неба	+	
Чувство саднения в горле	+	
Отек языка	+	
Рвота	+	+
Диарея	+	+
Боль	+	+
Кардиоваскулярный синдром:		
Пресинкопальные и синкопальные эпизоды	+	
Гипотензия	+	
Тахикардия	+	

Причем аллелготесты с пищевыми аллелгенами in vivo и in vitro не всегда коррелируют с клиникой [2, 3, 10, 14].

Сопутствующие коморбидные проявления при АД наблюдаются у большинства больных детей, поэтому закономерным является необходимость врачебного сопровождения таких пациентов с участием смежных специалистов. В спектре заболеваний патология органов пищеварения наблюдается у 80–97% больных, патология нервной системы – у 55–60%, патология ЛОР-органов – у 50–60%, патология дыхательной системы – у 30–40%, патология мочевыводящих путей – у 20–30% и протозойно-паразитарная инвазия – у 18,2%.

ЛЕЧЕНИЕ АТД

Цель лечения: уменьшение воспалительного процесса в коже, зуда, а также поддержка гидратации кожного барьера. Об эффективности лечения свидетельствует установление контроля течения АтД и уменьшение частоты обострений хронического аллергического воспаления кожи.

Лечение должно быть комплексным с учетом патогенетических особенностей IgE-зависимого и IgE-независимого механизма развития АтД, коморбидного состояния и заболеваний у конкретного больного (табл. 3) [2, 3, 13, 15].

● **Таблица 3.** Ступенчатый подход для выбора адекватной терапии при atopическом дерматите

● **Table 3.** A stepwise approach to choosing adequate therapy for atopic dermatitis

IV ступень	Тяжелое течение АД: (SCORAD > 40, персистирующее течение). Системные иммуносупрессоры (ГКС, циклоспорин А, азатиоприн, такролимус, микофенолата мофетил, ТГК средней и высокой активности, топические ингибиторы кальциневрина, системные антигистаминные препараты 2-го поколения, фототерапия). Образовательные мероприятия
III ступень	Среднетяжелая степень тяжести АтД (SCORAD 15–40). По показаниям – системные антигистаминные препараты, в т. ч. 2-го поколения. ТГК средней и высокой активности. Топические ингибиторы кальциневрина. Образовательные мероприятия
II ступень	Легкая степень тяжести (SCORAD < 15). По показаниям – системные антигистаминные препараты, в т. ч. 2-го поколения. ТГК низкой и средней активности. Топические ингибиторы кальциневрина. Образовательные мероприятия
I ступень	Только сухость кожи (ремиссия). Базисная терапия: уход за кожей, элиминационные мероприятия. Образовательные мероприятия

Общие рекомендации при терапии больных детей с АтД:

- Элиминационные мероприятия (контроль окружающей среды и др.).
- Диета с учетом индивидуальных особенностей и спектра пищевой сенсibilизации.
- Увлажнение кожи. Восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи.
- Местная и системная фармакотерапия.
- Коррекция сопутствующих заболеваний и состояний.
- Обучение родителей и больного.
- Реабилитация.

Значимые отягощающие факторы для больных с АтД.

Общие рекомендации:

1. Избегать перегрева, поддерживать прохладную температуру дома.
2. Увеличить частоту применения эмоленов при низкой температуре.
3. Избегать контакта с источниками герпетической инфекции.
4. Не носить раздражающую одежду (из шерсти, грубой ткани), одежда должна соответствовать внешней температуре воздуха, не способствовать повышенной потливости (оптимально из хлопка).

5. Избегать никотина.
6. Вакцинировать согласно календарю прививок в период ремиссии АтД.
7. Поощрять летний отдых в горах или на пляже у воды.
8. Не ограничивать физические упражнения и спорт.
9. Применять эмоленты после водных процедур.
10. По возможности сохранять грудное вскармливание до 4–6 месяцев. Полноценное по ингредиентам с исключением индивидуально значимых продуктов, содержащих аллергены.
11. Хорошо проветривать помещения для удаления клещей домашней пыли; избегать ковровых покрытий, проводить влажную уборку, еженедельно воздух жилых помещений очищать с использованием фильтров, своевременно меняя их.
12. Использовать игрушки, которые легко обрабатываются, можно стирать.
13. Каждые 10 дней проводить стирку постельного белья при температуре воды не менее 55 °С.
14. Избегать контакта с животными и птицами, если таковые значимы как источник аллергенов.
15. Использовать домашние фильтры для очищения воздуха от различных аэроаллергенов, в т. ч. пыльцы растений [2, 3, 15].

Диетотерапия проводится в 3 этапа:

- 1-й этап – диагностическая элиминационная диета, когда положительная динамика клинической симптоматики при исключении из питания подозреваемого продукта позволяет подтвердить наличие аллергии к нему;
- 2-й этап – лечебная элиминационная диета с исключением всех выявленных причинно-значимых пищевых аллергенов и триггерных факторов;
- 3-й этап – расширение рациона в период ремиссии, что, по сути, является специфической пероральной гипосенсибилизацией и в конечном итоге может привести к развитию толерантности к значимым пищевым аллергенам [2, 16–18].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИСКЛЮЧЕНИЯ АЛЛЕРГЕННОГО ПРОДУКТА

Определяется индивидуально и должна **составлять не менее 6–12 месяцев**. По истечении этого срока проводится аллергологическое обследование, позволяющее определить возможность его включения в рацион. Объем и последовательность терапии при АтД определяются тяжестью клинических проявлений. Для восстановления функции кожи и уходом за ней широко применяются топические эмоленты, которые представляют собой смеси жиров и масел, образующих окклюзионный слой на коже, предотвращая испарение и поддерживая ее гидратацию. Эмоленты применяют у детей в любом возрасте, побочные эффекты возникают редко. Роль и место эмоленов – профилактика АтД. Доказана профилактическая эффективность ежедневного применения эмоленов у детей групп высокого риска по атопии (АтД, АР, БА) в возрасте от 6 до 12 месяцев [19, 20].

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ТОПИЧЕСКОЙ (МЕСТНОЙ) ТЕРАПИИ

Наряду с топическими эмолентами, современные подходы в лечении АтД включают топические кортикостероиды (ТК) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). ТК рекомендуются в качестве средств первой линии для лечения острого и хронического воспалительного процесса при АтД, а также как препараты стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. ТК подавляют 3 основных компонента развития аллергического воспаления: высвобождение медиаторов (гистамина, лейкотриенов, простагландинов), миграцию клеток в зону поражения и пролиферацию клеток в месте воспаления. В итоге ТК оказывают комплексное противовоспалительное, противозудное и иммунокорригирующее действие. Поэтому ТК являются препаратами выбора при лечении обострений заболевания, т.к. влияют на раннюю и позднюю фазы аллергического воспаления, предотвращают развитие системного иммунного ответа с вовлечением сопряженных органов-мишеней (органов дыхания, пищеварения и др.) [2, 20, 21, 22].

Почему нельзя откладывать лечение топическими глюкокортикостероидами:

1. Важно применять ТК при первых признаках АтД, наносить препарат на все очаги воспаления до полного купирования симптомов.
2. Прерывание курса лечения до достижения полного контроля сопряжено с развитием новых обострений.
3. Отсутствие адекватной терапии ведет к затяжному течению АтД, вовлечению других участков кожи и присоединению вторичной инфекции.

Побочные действия при использовании ТК могут возникать при нарушении режима их применения. При длительном нанесении галогенизированных препаратов, особенно на большие поверхности (более 10%) и/или высокочувствительные участки кожи (веки, шея, складки), возможно развитие стрий, телеангиэктазий, атрофии кожи, а среди системных побочных эффектов – гипертензия, гипергликемия [23–26].

Снизить риск побочных эффектов реально с использованием препаратов, которые действуют только в очаге воспаления. Для галогенизированных препаратов непрерывный курс стероидной терапии не должен превышать 2 недели, а по показаниям следует использовать интермиттирующий курс (2-недельный перерыв после 2 недель терапии) [24, 25, 27].

По силе влияния на аллергический воспалительный процесс ТК в Европе делятся на 4 класса (табл. 4).

У больных с тяжелым обострением АтД при локализации очагов аллергического воспаления на конечностях и туловище лечение ТК начинают с III класса. Для обработки чувствительных участков кожи предпочтение отдается негалогенизированным ТК или нестероидным препаратам – ингибиторам кальциневрина. У детей до 14 лет не рекомендуется применение препаратов IV класса.

Минимально разрешенный возраст применения ТК: Адвантан® с 4 месяцев 1 р/сут (возможно безопасное

нанесение оригинального препарата на площадь до 60% или в течение 4 недель), для алклометазона (содержит галогены) с 6-месячного возраста 1–3 р/сут и для мометазона с 2-летнего возраста 1 р/сут [3, 13].

Из ТК в педиатрической практике отдается предпочтение препаратам, обладающим минимальными побочными эффектами при сохранении высокой степени противовоспалительного действия. В этом плане оптимальным является применение ТК последнего поколения – метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) [24, 27].

Учитывается, что ТК лучше всасываются в участках воспаления и десквамации, значимо лучше проникают в тонкий роговой слой кожи у детей раннего возраста, а также анатомические области с тонким эпидермисом. Оклюзионные повязки способствуют увлажнению кожного покрова и значимо, в 100 раз, увеличивают проницаемость и активность ТК. Мазевая основа препарата повышает всасываемость действующего вещества, обладая более мощным действием, чем кремы и лосьоны [2, 3, 13, 25, 26].

Учитывая особенности патологического процесса АтД у детей и анатомо-физиологические особенности детской кожи, предпочтение следует отдавать препаратам в форме эмульсии и крема.

Общими противопоказаниями к назначению ТК являются индивидуальная непереносимость, инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые), акне, розацеа, беременность (не для всех препаратов), период лактации (не для всех препаратов) и опухоли кожи.

● **Таблица 4.** Классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности (Miller & Munro, 1980, с дополнениями)

● **Table 4.** Classification of local glucocorticosteroids by degree of activity (Miller & Munro, 1980, as amended)

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
I – (слабые)	Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат) 0,5%-ный, 1%-ная мазь Преднизолон 0,5%-ная мазь
II ступень (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат), 0,05%-ная мазь, крем
III сильные	Метилпреднизолона ацепонат 0,1%-ный (Адвантан®) крем, эмульсия, жирная мазь, мазь Мометазон (мометазона фуруат) 0,1%-ная мазь, крем, раствор Триамцинолона ацетонид 0,1%-ная мазь Флуоцинолона ацетонид 0,025%-ная мазь, крем, гель, линимент Флутиказон (флутиказона пропионат), 0,005%-ная мазь и 0,05%-ный крем Бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, 0,1%-ный крем и мазь; 0,05%-ный крем и мазь) Гидрокортизон (гидрокортизона бутират, 0,1%-ная мазь, крем, эмульсия, раствор)
IV ступень (очень сильные)	Клобетазол 0,05%-ный крем, мазь

Принципиально важным является мультидисциплинарный подход и обучение больных, членов их семей правилам приема ТК и правильному уходу за кожей. Очевидна необходимость в силу практической значимости использовать разработанную методику дозирования ТК в зависимости от локализации АтД и возраста больного (табл. 5).

Местные ТК III класса имеют оптимальное соотношение уровня «польза/риск». Особое место в практике

● **Таблица 5.** Дозирование глюкокортикостероида для различных частей тела в зависимости от возраста

● **Table 5.** Glucocorticosteroid dosage for various parts of the body, depending on age

Возраст ребенка Площадь кожной поверхности	FTU (доза, ед.)	ТК (доза в граммах)
4–12 месяцев		
Лицо + шея	1	0,5
Вся рука + кисть	1	0,5
Передняя поверхность гр. клетки + живот	1	0,5
Спина + ягодицы	1,5	0,75
Вся нога + ступня	1,5	0,75
1–2 года		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	1,5	0,75
Передняя поверхность гр. клетки + живот	2	1
Спина + ягодицы	3	1,5
Вся нога + ступня	2	1
3–5 лет		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	2	1
Передняя поверхность гр. клетки + живот	3	1,5
Спина + ягодицы	3,5	2
Вся нога + ступня	3	1,5
6–10 лет		
Лицо + шея	2	1
Вся рука + кисть	2,5	1,25
Передняя поверхность гр. клетки + живот	3,5	1,75
Спина + ягодицы	5	2,5
Вся нога + ступня	4,5	2,25

Примечание. FTU – единица дозирования, ТК – топический глюкокортикостероид.

педиатра занимает разрешенный с 4-месячного возраста метилпреднизолона ацепонат (Адвантан). Метилпреднизолона ацепонат (МПА) – негалогенизированный диэстер 6-альфа-метилпреднизолона, высокая активность которого связана с введением метильной группы в положение С6. В отличие от большинства сильных галогенизированных ТК, в положениях С6, С9 и С12 нет фтора и хлора, что обуславливает минимум местных и системных побочных эффектов. Двойная эстерификация обеспечивает высокую липофильность молекулы, реализацию быстрой проницаемости через роговой слой эпидермиса и высокую терапевтическую концентрацию в дерме. Накопление препарата в роговом слое не происходит, поэтому побочные эффекты не возникают.

В дерме под воздействием ферментов воспаления из МПА образуется активный метаболит 6α-метилпреднизолона-17-пропионат, который связывается с глюкокортикостероидными рецепторами внутри клетки. Это обуславливает все биологические эффекты Адвантана, стимулирует серию биологических эффектов: благодаря механизму биоактивации в кровоток Адвантан® попадает в минимальных концентрациях (0,27–2,5%), связываясь с глюкуроновой кислотой с инактивацией в печени; выводится из организма в виде неактивных метаболитов, в связи с чем значительно снижается риск развития системных побочных эффектов. Из-за концентрации в эпидермисе и высокого сродства к глюкокортикостероидным рецепторам клеток кожи препарат может использоваться 1 раз в день в виде нанесения тонкого слоя на участки аллергического воспаления. Противовоспалительная активность позволяет МПА быстро и эффективно купировать обострение АтД, что доказано в рандомизированных исследованиях у детей и взрослых. Проведенные исследования у животных, а также среди здоровых добровольцев и пациентов продемонстрировали, что побочные эффекты МПА ниже, чем у других местных ТК такого же класса активности [1–3].

При обследовании 20 здоровых добровольцев, применявших МПА (крем) 1 раз в день, не было отмечено истончения кожи в сравнении с плацебо, в то же время бетаметазона валерат уменьшал толщину кожи. Системные побочные эффекты могут быть связаны с абсорбцией местных ГКС через кожу, включают гипергликемию, гипертензию, лейкоцитоз и др. МПА характеризуется быстрым началом действия; его метаболиты инактивируются после всасывания, в связи с чем риск системного действия у препарата низкий. Никакие из вышеуказанных побочных эффектов не были выявлены при применении 0,1%-ной мази МПА в течение 3 месяцев. Системные глюкокортикостероиды могут подавлять функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в связи с чем возникал вопрос о возможном системном действии местных ГКС. На примере 100 здоровых добровольцев не наблюдалось изменений уровня кортизола в плазме крови после 8 дней нанесения 0,1%-ного МПА (Адвантан®) в дозе 40 г на 60% поверхности тела.

В других работах при выраженных терапевтических эффектах МПА (0,1%, Адвантан®) не выявлено ингибиро-

вания функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при лечении АТД у младенцев и детей при ежедневном нанесении на 5–20% поверхности тела в течение 7 дней.

Такая высокая безопасность и эффективность доказана исключительно для оригинального препарата, поскольку его основа запатентована и входит в магистерские прописи Германии.

Также следует отметить, что добавление каких-либо дополнительных компонентов к молекуле МПА (керамиды, мочевины) не изучалось с точки зрения местной и системной безопасности. Неизвестно, как это может отразиться как на эффективности, так и на механизме биоактивации молекулы МПА.

Адвантан® выпускается в 4 формах: крема, мази, жирной мази и эмульсии, что в сочетании с отличным балансом эффективности и безопасности удовлетворяет потребностям детей с АТД различных возрастов. Выбор лекарственной формы осуществляется в зависимости от стадии и проявлений АТД.

Особое внимание заслуживают две формы Адвантана, которые наиболее применимы в детской практике: эмульсия и крем.

Отличительной чертой эмульсии является высокое содержание воды в основе, за счет чего она оказывает охлаждающий, противозудный эффект. Кроме этого, дополнительные компоненты основы обеспечивают дезинфицирующее действие, дерматопротективный эффект и восстанавливают гидролипидную мантию кожи.

Основа крема смягчает кожу и способствует синтезу жиров клеточных мембран.

Учитывая, что эффективность местных ГКС зависит от скорости их проникновения в эпидермис и дерму, скорость проникновения МПА зависит как от используемой лекарственной формы (крем, эмульсия, мазь), так и от липофильности самого стероида: имея большее сродство к органическим веществам, накапливается в клетках кожи в высокой концентрации и медленнее поступает из них в кровь (т. е. дольше оказывает местное лечебное воздействие, не давая системного побочного эффекта).

Многочисленные сравнительные и двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность МПА у детей с АТД уже через 1–4 недели применения препарата в режиме 1 раз в день. Сравнительные исследования топического МПА 0,1%-ного крема, мази или жирной мази продемонстрировали схожую эффективность с бетаметазоном валератом 0,1%-ным и мометазоном фуоратом в аналогичных формах выпуска. Уже через 1–3 недели лечения около 90% детей, получавших МПА, достигли ремиссии или значительного улучшения симптомов, полная ремиссия зафиксирована у 45–65% пациентов [2, 13, 15, 28].

В исследовании с участием 221 взрослого пациента с АТД применялся МПА 0,1%-ный крем в режиме 1 раз в день до достижения контроля над заболеванием. После рандомизации по группам пациенты в течение 16 нед. применяли МПА 2 раза в неделю вместе с эмолентами

либо только эмоленты. Отсутствие обострения заболевания отмечено у 87,1% пациентов группы МПА, в группе эмолентов – у 65,8%. МПА был также эффективнее эмолентов в отношении частоты рецидивов, интенсивности зуда и уровня дерматологического индекса качества жизни у детей. За 16 недель проактивной терапии МПА у пациентов не выявлено признаков атрофии кожи, стрий, телеангиэктазий, раздражения или инфицирования. Тяжелое течение АТД часто сопровождается низким уровнем витамина D и развитием инфекций. Витамин D повышает защитную функцию кожи за счет экспрессии антимикробных пептидов и уменьшает потребность в гормонах для контроля воспаления. Соответственно, имеются показания для его назначения пациентам при снижении его уровня в организме или у лиц с недостаточным его поступлением или всасыванием [3, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АТД часто дебютирует уже в первые месяцы жизни ребенка. Двойные слепые исследования продемонстрировали, что раннее назначение эмолентов у детей группы риска по развитию АТД может снизить возможность возникновения заболевания на 50%. Однако зачастую пациенты попадают к специалисту уже при наличии обострения АТД, когда применение только эмолентов в качестве монотерапии уже недостаточно эффективно, может вызывать жжение и зуд, ухудшать течение процесса. Своевременное применение местных ГКС уже при первых признаках обострения АТД позволяет быстрее и эффективнее достичь контроля над заболеванием, улучшить качество жизни маленьких пациентов. В противном случае кожный процесс распространяется, может осложняться присоединением вторичной инфекции, что требует в дальнейшем более интенсивной и длительной терапии. Необходимо проводить образовательные программы для родителей пациентов, обучать педиатров распознавать ранние признаки обострения АТД с целью своевременного назначения эффективной наружной противовоспалительной терапии местными ГКС. Для достижения контроля над заболеванием ТК должны наноситься на все участки с активным аллергическим воспалением.

Фармакокинетический профиль Адвантана, низкий риск возникновения побочных эффектов, возможность одноразового приема в день позволяют успешно применять этот препарат для лечения АТД у детей старше 4 месяцев, а также и у подростков. Адвантан® представлен в разнообразных формах, проверен в клинических исследованиях с участием более 15 000 пациентов. Препарат применяется более 20 лет, обладает уникальным механизмом биоактивации (доказано только у оригинального препарата) и является оптимальным терапевтическим выбором при лечении обострения АТД у детей любого возраста.



Поступила / Received 10.10.2019
Отрецензирована / Review 25.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

- Намазова-Баранова: Л.С., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. (ред.). *Основы клинической иммунологии и аллергологии*. М.: ПедиатрЪ, 2016. 152 с.
- Mahmoudi M. (ed.). *Allergy and Asthma: The Basics to Best Practices*. Springer; 2019:190-210. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9783030051464>.
- Kliegman R.M., St. Geme J.W. III, Blum N.J., Shah S.S., Behrman R.E. *Nelson textbook of pediatrics*. 21 Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019:5006-5032. Available at: <https://www.worldcat.org/title/nelson-textbook-of-pediatrics/oclc/1096283151>.
- Piteau Sh. (ed.). *Update in Pediatrics*. Springer; 2018:39-59. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9783319580265#aboutBook>.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94. doi: 10.1056/NEJMr074081.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;(22):125-137. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.125.
- Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz107-9,117. doi: 10.1016/j.anaai.2009.10.002.
- Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-1327. doi: 10.1056/NEJMr0101040.
- Leung D.Y. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):456-462. doi: 10.1097/MOP.0000000000000374.
- Perry T.T., Pesek R.D. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann*. 2013;42(6):e106-11. doi: 10.3928/00904481-20130522-09.
- Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., Czarnowicki T., Huynh T., Tran G., Lyon S., Rodriguez G., Immaneni S., Johnson D.B., Bauer B., Fuentes-Duculan J., Zheng X., Peng X., Estrada Y.D., Xu H., de Guzman Strong C., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G., Paller A.S., Guttman-Yassky E. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH 2, but also TH 17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639-1651. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
- Carson G.G., Rasmussen M.A., Thyssen J.P., Menne T., Bisgaard H. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012;(7):e48678. doi: 10.1371/journal.pone.0048678.
- Романюк Ф.П., Алферов В.П. *Клиника и лечение atopического дерматита: пособие для врачей*. СПб.: Астерион, 2014. 78 с.
- Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. (ред.) *Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации для педиатров*. М.: ПедиатрЪ, 2017. 74 с.
- Sonneville K., Duggan Ch. *Manual of Pediatric Nutrition*. Fifth Edition. Peoples Medical Publishing House-USA; 2014. 635 с. Available at: <https://ru.scribd.com/book/264088626/Manual-of-Pediatric-Nutrition-5e>.
- Schachner L.A., Hansen R.C. *Pediatric Dermatology*. Fourth Edition. Mosby Elsevier; 2011. 1786 с. Available at: <https://www.elsevier.com/books/pediatric-dermatology/schachner/978-0-7234-3540-2>.
- Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
- Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H.I., et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):818-23. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
- Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
- Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Томилова А.Ю. Особенности наружной терапии аллергического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(5):52-58. doi: 10.15690/pf.v11i5.1165.
- Joo Sh., Kau A.L. (eds.). *Allergy, Asthma, and Immunology Subspecialty Consult. The Washington Manual*. Second Edition. Washington University School of Medicine; 2013. 205 с. Available at: <https://www.worldcat.org/title/washington-manual-allergy-asthma-and-immunology-subspecialty-consult/oclc/713189757>.
- Silverberg J.I., Nelson D.B., Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(6):568-576. doi: 10.1080/09546634.2016.1174765.
- Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):691-697. doi: 10.1111/ijd.13485.
- Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251-258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
- Короткий Н.Г., Таганов А.В., Шимановский Н.Л. Опыт применения адвантана в лечении atopического дерматита у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2000;79(5):18. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-advantana-metilprednizolona-atseponata-v-detskoy-dermatologicheskoy-praktike-pri-lechenii-atopicheskogo-dermatita>.
- Niedner R., Zaumseil R.-P. Advantan® milk/cream/ointment in children with atopic eczema and other dermatoses – an observational study in 558 children. (In German). *Akt Dermatol*. 2004;30(6):200-203. doi: 10.1055/s-2004-814472.
- Schneider L., Tilles S., Lio P., Boguniewicz M., Beck L., Lebovidge J., Novak N., Bernstein D., Blessing-Moore J., Khan D., Lang D., Nicklas R., Oppenheimer J., Portnoy J., Randolph C., Schuller D., Spector S., Wallace D. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295-299. e1-27. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672.

References

- Namazova-Baranova L.S., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Fundamentals of Clinical Immunology and Allergology*. Moscow: *Pediatr = Pediatrician*, 2016. 152 p. (In Russ.)
- Mahmoudi M. (ed.). *Allergy and Asthma: The Basics to Best Practices*. Springer; 2019:190-210. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9783030051464>.
- Kliegman R.M., St. Geme J.W. III, Blum N.J., Shah S.S., Behrman R.E. *Nelson textbook of pediatrics*. 21 Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019:5006-5032. Available at: <https://www.worldcat.org/title/nelson-textbook-of-pediatrics/oclc/1096283151>.
- Piteau Sh. (ed.). *Update in Pediatrics*. Springer; 2018:39-59. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9783319580265#aboutBook>.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94. doi: 10.1056/NEJMr074081.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;(22):125-137. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.125.
- Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz107-9,117. doi: 10.1016/j.anaai.2009.10.002.
- Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-1327. doi: 10.1056/NEJMr0101040.
- Leung D.Y. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):456-462. doi: 10.1097/MOP.0000000000000374.
- Perry T.T., Pesek R.D. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann*. 2013;42(6):e106-11. doi: 10.3928/00904481-20130522-09.
- Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., Czarnowicki T., Huynh T., Tran G., Lyon S., Rodriguez G., Immaneni S., Johnson D.B., Bauer B., Fuentes-Duculan J., Zheng X., Peng X., Estrada Y.D., Xu H., de Guzman Strong C., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G., Paller A.S., Guttman-Yassky E. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH 2, but also TH 17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639-1651. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
- Carson G.G., Rasmussen M.A., Thyssen J.P., Menne T., Bisgaard H. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012;(7):e48678. doi: 10.1371/journal.pone.0048678.
- Romanyuk F.P., Alferov V.P. *Clinic manifestation and treatment of atopic dermatitis: a guide for doctors*. St. Petersburg: Asterion, 2014. 78 p. (In Russ.)
- Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. *Atopic dermatitis in children. Clinical guidelines for pediatricians*. Moscow: *Pediatr = Pediatrician*; 2017. 74 p. (In Russ.)
- Sonneville K., Duggan Ch. *Manual of Pediatric Nutrition*. Fifth Edition. Peoples Medical Publishing House-USA; 2014. 635 с. Available at: <https://ru.scribd.com/book/264088626/Manual-of-Pediatric-Nutrition-5e>.

17. Schachner L.A., Hansen R.C. *Pediatric Dermatology*. Fourth Edition. Mosby Elsevier; 2011. 1786 c. Available at: <https://www.elsevier.com/books/pediatric-dermatology/schachner/978-0-7234-3540-2>.
18. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
19. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H.I., et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–23. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
20. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
21. Levina Y.G., Alekseeva A.A., Vishneva E.A., Efendieva K.E., Tomilova A.Y. Peculiarities of external therapy of atopic dermatitis in children: role of methylprednisolone aceponate. *Pediatricheskā farmakologija = Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):52–58. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v11i5.1165.
22. Joo Sh., Kau A.L. (eds.). *Allergy, Asthma, and Immunology Subspecialty Consult. The Washington Manual*. Second Edition. Washington University School of Medicine; 2013. 205 c. Available at: <https://www.worldcat.org/title/washington-manual-allergy-asthma-and-immunology-subspecialty-consult/oclc/713189757>.
23. Silverberg J.I., Nelson D.B., Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(6):568–576. doi: 10.1080/09546634.2016.1174765.
24. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):691–697. doi: 10.1111/ijd.13485.
25. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
26. Korotkiy N.G., Taganov A.V., Shimanovskiy N.L. Therapeutic experience in using Advantan to treat atopic dermatitis in children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2000;79(5):18. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-advantana-metilprednizolona-atseponata-v-detskoy-dermatologicheskoy-praktike-pri-lechenii-atopicheskogo-dermatita>.
27. Niedner R., Zaumseil R.-P. Advantan® milk/cream/ointment in children with atopic eczema and other dermatoses – an observational study in 558 children. (In German). *Akt Dermatol*. 2004;30(6):200–203. doi: 10.1055/s-2004-814472.
28. Schneider L., Tilles S., Lio P., Boguniewicz M., Beck L., Lebovidge J., Novak N., Bernstein D., Blessing-Moore J., Khan D., Lang D., Nicklas R., Oppenheimer J., Portnoy J., Randolph C., Schuller D., Spector S., Wallace D. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295–299. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672.

Информация об авторе:

Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, завкафедрой педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: pitspb2004@mail.ru

Information about the author:

Fedor P. Romanyuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: pitspb2004@mail.ru

Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня?

И.Н. Захарова^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

И.В. Бережная¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

А.Е. Кучина¹, e-mail: kafedra25@yandex.ru

О.В. Дедикова^{1,2}, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Представительство АО «Дельта Медикел Промоушнз АГ» в РФ; 123001, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1

Резюме

Обзор посвящен анализу данных об эффектах *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, получивших подтверждение в клинических исследованиях. Благодаря своей антимикробной активности *L. reuteri* способны ингибировать колонизацию патогенными микроорганизмами и восстанавливать состав комменсальной микробиоты кишечника. Другое исследование показало положительный защитный эффект микробиоты кишечника при приеме *L. reuteri* одновременно с антибиотиками. Кроме того, *L. reuteri* поддерживает функционирование иммунной системы организма человека. Например, некоторые штаммы *L. reuteri* могут снижать выработку провоспалительных цитокинов, одновременно стимулируя развитие и пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов. Добавление в пищу *L. reuteri* может быть привлекательным с точки зрения предотвращения развития воспалительных заболеваний кишечника. Результаты недавнего метаанализа подтвердили эффективность *L. reuteri* в терапии младенческих колик. Дальнейшие исследования направлены на поиск доказательств эффективности применения *L. reuteri* у детей, находящихся на искусственном вскармливании, с младенческими коликами и у детей, рожденных путем кесарева сечения.

Ключевые слова: лактобацилла ройтери, дети, пробиотик, младенческие колики, микробиота, иммунная система, воспалительные заболевания, КЖК, кесарево сечение

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Кучина А.Е., Дедикова О.В. Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):236-242. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-236-242.

Конфликт интересов: Дедикова О.В. является сотрудником компании, которая поддерживает данный материал.

Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: what is known about it today?

Irina N. Zakharova^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina¹, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Ol'ga V. Dedikova^{1,2}, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Representative Office of Delta Medical Promotion AG in Russia; b.1, 4, Tryokhpudny Lane, Moscow, 123001, Russia

Abstract

The review is devoted to the analysis of data on the effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, confirmed in clinical trials. Thanks to their antimicrobial activity, *L. reuteri* is able to inhibit colonization by pathogenic microorganisms and restore the composition of compensatory intestinal microbiota. Another study showed a positive protective effect of intestinal microbiota when administered *L. reuteri* simultaneously with antibiotics. In addition, *L. reuteri* supports the immune system of the human body. For example, some strains of *L. reuteri* may reduce the production of pro-inflammatory cytokines while stimulating the development and proliferation of regulatory T-lymphocytes. Adding *L. reuteri* to the diet may be attractive in terms of preventing the development of inflammatory bowel disease.

The results of a recent meta-analysis confirmed the efficacy of *L. reuteri* in the treatment of infantile colic. Further research is aimed at finding evidence of the efficacy of *L. reuteri* use in children who are artificially fed, with infant colic and in children born by caesarean section.

Keywords: *Lactobacillus reuteri*, children, probiotic, infant colic, microbiota, immune system, inflammatory diseases, SCFA, Caesarean section

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kuchina A.E., Dedikova O.V. Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: what is known about it today? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):236-242. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-236-242.

Conflict of interest: O.V. Dedikova is an employee of the Company who supports this material.

ВВЕДЕНИЕ

Активное изучение влияния пробиотиков на организм человека в последние годы показывает, что среди бактерий одного рода и вида разные штаммы обладают разными свойствами, что и обеспечивает так называемую штаммоспецифичность. Всемирная гастроэнтерологическая организация определяет пробиотик типом, видом, подвигом (если применимо) и буквенно-цифровым обозначением специфического штамма [1]. Так, род *Lactobacillus* состоит примерно из 150 видов, обладающих большим разнообразием фенотипических, биохимических и физиологических свойств. Выделенный из разных источников (человек, растения или продукты питания) вид лактобацилл имеет несколько штаммов, из которых наиболее изучены *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938, *L. casei* Shirota и *L. plantarum* 299v. Штамм *L. reuteri* DSM 17938 все больше привлекает внимание экспертов в связи с разнонаправленностью действия на организм человека.

Известно, что способность пробиотика взаимодействовать с организмом хозяина определяет его эффективность. Это взаимодействие можно назвать «способом действия» пробиотика [1].

ЧТО ЖЕ ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ ДЛЯ «ПРАВИЛЬНОГО» ПРОБИОТИКА?

Колонизация является необходимым условием взаимодействия пробиотика с организмом человека. В естественных условиях *L. reuteri* ATCC 55730 колонизирует широкий спектр позвоночных, включая свиней, грызунов и птиц. Долгосрочная эволюция штамма позволила ему колонизировать не только все отделы ЖКТ человека, но даже и грудное молоко кормящей женщины [2–5]. *L. reuteri* DSM 17938 впервые был идентифицирован в 1990 г., когда доктор Иван Касас выделил его из грудного молока женщины, проживающей в Андах. Это открытие привело к пониманию того, что в грудном молоке есть не только иммуноглобулины, биоактивные белки, олигосахариды, но и пробиотическая составляющая. На сегодняшний день штамм *L. reuteri* DSM 17938 обнаруживается примерно у 10–15% лактирующих женщин [6].

- **Рисунок.** Доктор Иван Касас выделил *L. reuteri* DSM 17938 из грудного молока женщины, проживающей в Андах [6]
- **Figure.** Dr. Ivan Kasas identified *L. reuteri* DSM 17938 from the breast milk of a woman living in the Andes [6]



Если природа обогатила грудное молоко бактериями, значит, они необходимы младенцу. Но сохраняется ли жизнеспособность и метаболическая активность после прохождения кислой среды желудка?

Одно из важнейших свойств, характеризующих пробиотик, – это возможность преодоления агрессивной среды верхних отделов ЖКТ (кислой среды желудка и желчных кислот в двенадцатиперстной кишке). Выработка уреазы является защитным механизмом, позволяющим преодолеть кислый барьер желудка и колонизировать нижележащие отделы ЖКТ, оказывая протективное действие [7, 8]. Следует принять во внимание, что колонизация сопровождается адгезией бактерий к эпителию кишечника с подавлением роста патогенных бактерий путем образования конкурентных биопленок [9]. Основной характеристикой биопленок является образование внеклеточного полисахаридного матрикса, который обеспечивает метаболическое взаимодействие микробов и защищает от воздействия антибиотиков и ферментов [10].

Экспертами показано, что *L. reuteri* DSM 17938 обладает не только высокой адгезивностью, но и способностью образовывать биопленки на слизистой кишечника. Еще один из возможных механизмов адгезии – это связывание поверхностных молекул бактерий со слоем слизи. Среди штаммов *L. reuteri* наибольшее разнообразие слизесвязывающих (MUB) и MUB-подобных белков кодируется *Lactobacillus*-специфическими кластерами генов (адгезинами) [11–13]. В исследованиях показано, что разнообразие MUBs среди штаммов *L. reuteri* и различия в численности MUB на клеточной поверхности значительно коррелируют с их способностью связывать слизь [14]. Например, для штамма *L. reuteri* RC-14 показана способность проникать в зрелую биопленку, образованную кишечной палочкой, и становиться ее частью [15]. Возможности биопленок постоянно изучаются. В одной из работ показана возможность использовать доставку биопленок *L. reuteri* с помощью микросферы из декстраномера. То есть не одиночные бактерии, а именно биопленки *L. reuteri* имеют большее сродство с энтероцитами и обладают более выраженным терапевтическим эффектом [16].

Доказано, что *L. reuteri* оказывает антимикробное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, что позволяет расширить спектр терапевтического использования. Антимикробный и иммуномодулирующий эффекты разных штаммов *L. reuteri* связаны с продукцией ими разных эффекторных молекул (метаболитов), что является основой пробиотического потенциала *L. reuteri*.

Какие физиологические возможности скрыты в *L. reuteri*, почему природа обогатила ими грудное молоко?

Продукция эффекторных молекул

L. reuteri DSM 17938 продуцирует различные типы эффекторных молекул:

- реутерин, обладающий противомикробными, противовирусными и противогрибковыми свойствами [17, 18];

- гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) – нейромедиатор, влияющий на моторику кишечника, а также на тревожность и депрессию [19];
- молочную и уксусную кислоты, обладающие антимикробной активностью и снижающие pH [20];
- короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), влияющие на моторику кишечника.

L. reuteri является пробиотическим видом [21], некоторые штаммы которого продуцируют реутерин [22]. Например, *L. reuteri* RC-14 не обладает способностью к продукции реутерина, а штамм *DSM 17938* продуцирует эти молекулы [18]. Очень мало пробиотиков продуцируют ГАМК, например, *L. reuteri* и *LGG*. *L. reuteri* – один из немногих пробиотиков, который продуцирует и уксусную кислоту [20]. Продукция молочной кислоты и других КЖК является общей чертой многих лактобацилл.

Реутерин и его биологическое значение для организма

Реутерин представляет собой смесь различных форм 3-гидроксипропиональдегида (3-НРА), которые обладают сильным антимикробным действием. Научные исследования показали, что немногие микроорганизмы, среди которых *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, пробиотик *L. reuteri* и даже грибы, способны естественным путем биоконверсии глицерина продуцировать 3-НРА [23]. Так, 3-НРА была выделена из мангрового эндофитного морского гриба *Diaporthe phaseolorum*, который был получен из ветвей *Laguncularia racemosa*. Исследование показало, что эта органическая кислота, продуцируемая эндофитными морскими грибами, проявляла антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhi* [24]. Значимой особенностью *L. reuteri* является возможность метаболизировать глицерин с образованием 3-НРА способом, превышающим требования биоэнергетики [25]. Активное превращение 3-НРА в акролеин и цитотоксический электрофил объясняет антимикробную активность реутерина [26]. Акролеин является важным соединением в активности реутерина: чем больше его синтезируется, тем выше способность реутерина конъюгировать гетероциклические амины и выше антимикробная активность [26]. Наиболее выражено противомикробное действие реутерина на грамположительные бактерии. Сами же *Lactobacillus* устойчивы к реутерину, а наиболее устойчивы штаммы *L. reuteri* [27].

Реутерин является интересным и уникальным противомикробным продуктом жизнедеятельности *L. reuteri*, но не единственным. Помимо реутерина *L. reuteri* продуцирует молочную и уксусную кислоты, этанол и реутерициклин, интенсивность синтеза которых зависит от конкретного штамма [28–30]. Одним из активных продуктов метаболизма бактериями глицерина является 3-гидроксипропионовая кислота (3-НР). 3-НР является уникальной молекулой для использования в качестве скрепляющего компонента для полимерных покрытий, металлических смазок и антистатиков для текстиля [31]. Кроме того, 3-НР является пред-

шественницей нескольких ключевых химических соединений, таких как 1,3-пропандиол (C₃H₈O₂), акриловая кислота (C₃H₄O₂), метилакрилат (C₄H₆O₂), акрил-амид (C₃H₅NO), этил 3-НР (C₅H₁₀O₃), малоновая кислота (C₃H₄O₄), пропиолактон (C₃H₄O₂) и акрилонитрил (C₃H₃N), что делает ее высокореактивной и пригодной для производства полимерных материалов путем химического синтеза [32]. 3-НР представляет собой трехуглеродную нехиральную органическую молекулу, которая является изомером молочной кислоты (2-НР) и содержит две функциональные группы (карбоксил и β-гидроксил).

Высокая активность *L. reuteri* в отношении метаболизма глицерина сегодня активно изучается в биохимической промышленности, т. к. получение 3-НР в этом случае не является токсичным. Метаболический путь биосинтеза 3-НР из глицерина посредством метаболизма *L. reuteri* состоит из двух стадий: первая, ферментативная, реакция, в которой глицерин превращается в 3-гидроксипропиональдегид (3-НРА – реутерин) с помощью коэнзим В₁₂-зависимой глицеролдегидратазы (GDH) [33, 34]; и вторая, когда 3-НРА окисляется в 3-НР посредством трехстадийной реакции.

При проведении сравнения трех разных штаммов *L. reuteri* (DSM 20016, DSM 17938 и ATCC 53608) более выраженным метаболизмом 3-НР из глицерина обладает штамм DSM 17938. При оценке выживаемости и активности метаболизма также данный штамм оказался наиболее перспективным для использования в препарате [29].

Исследования последних 2–3 лет показали, что метаболиты *L. reuteri* обладают противомикробным действием на *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Clostridium difficile* и *H. pylori* [35–37]. Значительное количество исследований было проведено для определения противовирусного и/или противогрибкового воздействия *L. reuteri*. Исследования показали, что *L. reuteri*, обладая высоким уровнем продукции реутерина (и его метаболитов), оказывает противовирусное действие на пневмовирусы, цирковирсы, ротавирусы, вирусы Коксаки и папилломавирусы [38, 39, 40] и подавляет рост грибов рода *Candida*.

Гистамин

Гистамин (имидазолил-2-этиламин) – это биогенный амин, который является нейромедиатором аллергических реакций немедленного типа. В условиях нормального гомеостаза гистамин находится в связанном состоянии внутри тучных клеток и базофилов и участвует в проведении нервного импульса. С одной стороны, гистамин как медиатор метаболического стресса оказывает спастическое действие на гладкие мышцы (включая мышцы бронхов), расширяя капилляры, что ведет к гипотонии и увеличению проницаемости капилляров. С другой стороны, гистамин возбуждает гистаминовые H₂-рецепторы, что приводит к уменьшению синтеза фактора некроза опухоли (TNF) и уменьшению боли и воспаления.

Некоторые штаммы *L. reuteri* обладают способностью превращать аминокислоту L-гистидин в биогенный аминный гистамин [41, 42]. В изучении синтеза гистамина разными штаммами *L. reuteri* использовали комменсальную бактерию человека *L. reuteri* 6475 в качестве модельного штамма. По результатам исследования показано, что гистамин, полученный из *L. reuteri* 6475, подавляет выработку фактора некроза опухоли (TNF) из стимулированных человеческих моноцитов [43]. Этот цитокиновый каскад регулируется полным кластером хромосомной гистидиндекарбоксилазы (*hdc*) и содержит *hdcA*, *hdcB* и *hdcP* [43, 44]. В модели мышинного колита, индуцированного тринитробензол-сульфокислотой (TNBS), показано, что пероральное введение *hdc* + *L. reuteri* может эффективно подавлять воспаление кишечника [45]. Кроме того, внутрибрюшинная инъекция супернатанта культуры *L. reuteri* 6475 мышам, обработанным TNBS, приводила к аналогичному ослаблению активности колита. Эти результаты убедительно указывают на участие метаболитов *L. reuteri*, в т. ч. гистамина, в противовоспалительном иммуномодулирующем действии в кишечнике [46]. Экспертами показано, что наибольшей противовоспалительной активностью с подавлением синтеза фактора некроза опухоли (TNF) обладают *L. reuteri* человеческого происхождения, однако уровень продукции гистамина зависит от штамма. Например, ген *rsiR* необходим для экспрессии кластера генов *hdc* в *L. reuteri* 6475 [47], а инактивация гена *rsiR* приводила к снижению ингибирования TNF *in vitro* и уменьшению противовоспалительной функции *in vivo*. Кроме того, как подавление TNF *in vitro*, так и противоколитический эффект *in vivo* регулируются геном *folC2* [46]. Инактивация гена *folC2* в модели привела к подавлению кластера гена *hdc* и уменьшению производства гистамина. Показано, что все штаммы способны к синтезу гистамина, в т. ч. штамм DSM 17938.

Витамины

Организм человека нуждается в постоянном поступлении витаминов с пищей, т. к. часть их не способен синтезировать самостоятельно. Существует 13 незаменимых витаминов, которые участвуют в регуляции ферментов, гормонов, нейромедиаторов, сигнальных молекул и в иммунном ответе [48]. Последние исследования показали, что микроорганизмы могут продуцировать витамины и провитамины как в организме человека, так и в ферментированных продуктах. Как и многие другие виды *Lactobacillus*, некоторые штаммы *L. reuteri* способны продуцировать различные типы витаминов, включая витамин B₁₂ (кобаламин) и B₉ (фолат). B₁₂-зависимый кофермент участвует в синтезе реутерина, восстанавливая глицерин до 3-НРА. Наибольшей активностью продукции витамина B₁₂ обладают штаммы *L. reuteri* CRL1098 и *L. reuteri* JCM1112 [50, 51]. Коферментация сахар – глицерин в среде, не содержащей витамина B₁₂, показала, что эти штаммы способны восстанавливать глицерин посредством хорошо известной

кобаламин-зависимой реакции. В моделях на животных показано, что введение *L. reuteri* CRL1098 в питание самкам мышей с дефицитом B₁₂ восстанавливает дефицит у беременных самок и их потомства [52]. В дополнение к синтезу витамина B₁₂ фолат также может быть синтезирован некоторыми специфическими штаммами *L. reuteri*, включая *L. reuteri* 6475 и *L. reuteri* JCM1112 [46, 53].

Гамма-аминомасляная кислота

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – это нейротрансмиттер ЦНС, обладающий функцией торможения, индукцией гипотонии, диуретическим, расслабляющим и транквилизирующим эффектами [54, 55]. Данные эффекты ГАМК с успехом используются в терапии тревожных состояний (например, бензодиазепины) [56]. Получение ГАМК возможно не только химическим путем. Некоторые штаммы лактобацилл способны синтезировать ГАМК, например, *L. brevis*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *L. buchneri*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. reuteri*, *Streptococcus thermophilus* и *Lactococcus lactis* [57]. Особенности метаболизма лактобацилл и возможности производства ГАМК используются в производстве функционального питания, при этом не только для нормализации пищеварения, но и для стабилизации АД [58].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКА *LACTOBACILLUS REUTERI* DSM 17938

Особенности жизнедеятельности *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позволили использовать данный штамм в терапии колик у младенцев, нормализации функции ЖКТ, особенно после проведенных курсов антибиотиков, и в терапии инфекционных состояний, например, инфекции, вызванной *H. pylori*. Добавление *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 к стандартной регидратационной терапии уменьшает длительность диареи при ротавирусной инфекции у детей (таблица).

На текущий момент в отношении *L. reuteri* DSM 17938 завершено 148 клинических исследований (14 500 пациентов), из них в 67 исследованиях приняли участие дети в возрасте с рождения до 3 лет (8215 человек).

Для возможности применения штамма в качестве пробиотика недостаточно только его уникальных свойств. Для штамма *L. reuteri* DSM 17938 доказана безопасность использования во всех возрастных группах, начиная с рождения:

- *L. reuteri* DSM 17938 является естественным обитателем организма человека [21];
- штамм *L. reuteri* DSM 17938 классифицирован в соответствии с утвержденной таксономией;
- безопасность *L. reuteri* DSM 17938 подтверждена клиническими исследованиями для разных возрастных групп [59];
- не содержит токсинов и переносимых генов устойчивости к антибиотикам.

● **Таблица.** Возможности терапевтического действия *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

● **Table.** Therapeutic possibilities of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Эффект терапии	Ссылки
В терапии младенческих колик	Сокращение времени плача младенцев на 50% в группе, получавшей <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938, по сравнению с плацебо	Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. 2010
В терапии младенческих колик	Увеличение количества штаммов <i>Lactobacillus</i> в группе <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и снижение уровня <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> и <i>Klebsiella</i>	Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. 2009. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F. et al. 2009. Savino F., Cresi F., Pautasso S., Palumeri E., Tullio V., Roana J. et al. 2004
В терапии младенческих колик	Данные метаанализа: анализ 4 исследований, в которых приняли участие 345 детей с коликами (174 получали пробиотик, 171 – плацебо). Через 21 день приема <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 время плача в группе детей, получавших пробиотик, было меньше на 50%, чем в группе плацебо	Sung V., D'Amico F., Cabana M.D., Chau K., Koren G., Savino F., Szajewska H. et al. 2018
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	У детей с коликами значительно повышен уровень фекального кальпротектина. Снижение уровня фекального кальпротектина у детей в группе, получавшей <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938, по сравнению с группой плацебо	Mai T., Fatheree N.Y., Gleason W., Liu Y., Rhoads J.M. 2018
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	Модулирование Т-клеточного ответа – снижение уровня воспаления на фоне уменьшения соотношения RORg/FOXP3 и снижения уровня фекального кальпротектина. В данном исследовании приняли участие 87 детей (60 – с коликами, 27 – группа контроля без колик)	Savino F., Garro M., Montanari P., Galliano I., Bergallo M. 2018
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	Снижение уровня провоспалительных цитокинов (Т-хелперов (Th) 17 и Т-супрессоров (Treg) на мышинной модели при модулированном колите	Sefik E., Geva-Zatorsky N., Oh S., Konnikova L., Zemmour D., Manson McGuire A. et al. 2015
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	Штамм DSM 17938 уменьшает восприятие боли в кишечных нейронах. Уменьшается спазм стенки кишки и восстанавливается нормальная моторика (исследование на животных)	Wu R.Y., Pasyk M., Wang B., Forsythe P., Bienenstock J., Mao Y.-K., Sharma P., Stanisz A.M., Kunze W.A. 2013
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Применение антибиотиков в течение 6 нед. (ампициллин, ванкомицин, неомицин трисульфат, метронидазол) у мышей привело к массивной гибели энтероцитов. Уменьшение клинически токсического влияния при приеме <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Morgun A., Dzutsev A., Dong X., Greer R.L., Sexton D.J., Ravel J., Schuster M., Hsiao W., Matzinger P., Shulzhenko N. 2015
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Уменьшение кишечных расстройств (уменьшение частоты дефекаций) после курса антибиотиков в терапии инфекции <i>H. pylori</i>	Lionetti E., Castellana S., Miniello V.L., Magistà A.M. 2006.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Уменьшение гастроинтестинальных расстройств и боли в животе на фоне комплексной терапии антибиотиками и <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Lionetti E., Castellana S., Miniello V.L., Magistà A.M. 2006.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Значительное снижение антибиотик-ассоциированной диареи в группе <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 по сравнению с группой плацебо (50% в группе плацебо и 8% в группе <i>L. reuteri</i>)	Cimperman L., Best K., Bayless G., Mordarski B., Smith M. et al. 2011.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 при острых гастроэнтеритах	Комплексное использование пробиотиков в регидратации глюкозо-солевыми растворами у детей с ротавирусной инфекцией улучшает ее течение. Данные исследования позволили ввести штамм <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 в регидратационные растворы	Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. 2014.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивное изучение лактобацилл постоянно открывает новые возможности использования разных штаммов как в сапплементации функциональных продуктов питания, терапии целого спектра различных патологий, так и в промышленности. Уникальные свойства штамма

Lactobacillus reuteri DSM 17938 позволяют использовать его у детей с рождения с целью протективного эффекта и уменьшения побочных эффектов антибактериальной терапии.



Поступила / Received 23.10.2019
Отрецензирована / Review 09.11.2019
Принята в печать / Accepted 11.11.2019

Список литературы / References

- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. doi: 10.1097/MCG.0000000000000919.
- Oh P.L., Benson A.K., Peterson D.A., Patil P.B., Moriyama E.N., Roos S., Walter J. Diversification of the gut symbiont *Lactobacillus reuteri* as a result of host-driven evolution. *ISME J.* 2010;4:377–387. doi: 10.1038/ismej.2009.123.
- Walter J., Britton R.A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108 (Suppl. 1):4645–4652. doi: 10.1073/pnas.1000099107.
- Valeur N., Engel P., Carbajal N., Connolly E., Ladefoged K. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70:1176–1181. doi: 10.1128/aem.70.2.1176-1181.2004.
- Bjorkman P. Colonization of the human gastrointestinal tract by the lactic acid bacteria *Lactobacillus reuteri*. *M.Sc. thesis, Dept. of Food Technology, University of Helsinki, Finland.* 1999. Available at: <https://www.biogiga.com/study/colonization-of-the-human-gastrointestinal-tract-by-lactobacillus-reuteri/>.
- Sinkiewicz G., Nordstrom E.A. Occurrence of *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacilli* and bifidobacteria in human breast milk. *Pediatric Research.* 2005;58:415. doi: 10.1080/0891060080234100.
- Krumbeck J.A., Marsteller N.L., Frese S.A., Peterson D.A., Ramer-Tait A.E., Hutkins R.W., Walter J. Characterization of the ecological role of genes mediating acid resistance in *Lactobacillus reuteri* during colonization of the gastrointestinal tract. *Environ Microbiol.* 2016;18:2172–2184. doi: 10.1111/1462-2920.13108.
- Seo B. J., Mun M. R., J. R.K., Kim C. J., Lee I., Chang Y. H., Park Y. H. Bile tolerant *Lactobacillus reuteri* isolated from pig feces inhibits enteric bacterial pathogens and porcine rotavirus. *Vet. Res. Commun.* 2010;34:323–333. doi: 10.1007/s1259-010-9357-6.
- Sarxelin M., Tynkynen S., Mattila-sandholm T., Vos W.M. Probiotic and other functional microbes: From markets to mechanisms. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005;16:204–211. doi: 10.1016/j.copbio.2005.02.003.
- Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:999–1007. doi: 10.1128/AAC.45.4.999-1007.2001.
- Roos S., Jonsson H. A high-molecular-mass cell-surface protein from *Lactobacillus reuteri* 1063 adheres to mucus components. *Microbiology.* 2002;148(Pt. 2):433–442. doi: 10.1099/00221287-148-2-433.
- Kleerebezem M., Hols P., Bernard E., Rolain T., Zhou M., Siezen R. J., P.A. Bron. The extracellular biology of the lactobacilli. *FEMS Microbiol. Rev.* 2010;34:199–230. doi: 10.1111/j.1574-6976.2009.00208.x.
- Gunning A.P., Kavanaugh D., Thursby E., Etzold S., MacKenzie D.A., Juge N. Use of atomic force microscopy to study the multi-modular interaction of bacterial adhesins to mucins. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:1854. doi: 10.3390/ijms17111854.
- Mackenzie D. A., Jeffers F., Parker M. L., Vibert-Vallet A., Bongaerts R. J., Roos S., Walter J., Juge N. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of *Lactobacillus reuteri*. *Microbiology.* 2010;156(11):3368–3378. doi: 10.1099/mic.0.043265-0.
- Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front. Microbiol.* 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.00757.
- Navarro J.B., Mashburn-Warren L., Bakaletz L.O., Bailey M.T., Goodman S.D. Enhanced probiotic potential of *Lactobacillus reuteri* when delivered as a biofilm on dextranomer microspheres that contain beneficial cargo. *Front. Microbiol.* 2017;8:489. doi: 10.3389/fmicb.2017.00489.
- Dobrogosz W.J., Casas I.A., Pagano G.A., Talarico T.L., Sjoberg B.-M., Karlsson M. *Lactobacillus reuteri* and the enteric microbiota. In: *The Regulatory and Protective Role of the Normal Microflora.* 1989;283–292. Eds.: Grubb R., Midtvedt T., Norin E. Macmillan LTD, London.
- Cadieux P., Wind A., Sommer P., Schaefer L., Crowley K., Britton R. A., G. Reid. Evaluation of reuterin production in urogenital probiotic *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008;74:4645–4649. doi: 10.1128/AEM.00139-08.
- Wu R.Y. *Lactobacillus*: A probiotic modulator of gastrointestinal motility. *Mediator.* 2011;19:16-18.
- Casas I.A., Dobrogosz W.J. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals. *Microbial Ecol Health Dis.* 2000;12(4):247–285. doi: 10.1080/08910600050216246-1.
- Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2001;2:43–53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11721280>.
- Axelsson L., Chung T.C., Dobrogosz W., Lindgren S.E. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecol health Dis.* 1989;2:131–136. doi: 10.3109/08910608909140210.
- Luo H., Zhou D., Liu X., Nie Z., Quiroga-Sánchez D.L., Chang Y. Production of 3-Hydroxypropionic Acid via the Propionyl-CoA Pathway Using Recombinant *Escherichia coli* Strains. *PLoS ONE.* 2016;1-13. doi: 10.1371/journal.pone.0156286.
- Sebastianes F.L.S., Cabedo N., El Aouad N., Valente A.M.M. P., Lacava P.T., Azevedo J.L., Pizzirani-Kleiner A.A., Cortes D. 3-Hydroxypropionic acid as an antibacterial agent from endophytic fungi *Diaporthe phaseolorum*. *Curr. Microbiol.* 2012;65:622–632. doi: 10.1007/s00284-012-0206-4.
- Stevens J. F., Maier C. S. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008;52:7–25. doi: 10.1002/mnfr.200700412.
- Engels C., Schwab C., Zhang J., Stevens M. J., Bieri C., Ebert M. O., McNeill K., Sturla S.J., Lacroix C. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. *Sci. Rep.* 2016;6:36246. doi: 10.1038/srep36246.
- Mishra S. K., Malik R. K., Manju G., Pandey N., Singroha G., Behare P. et al. Characterization of a reuterin-producing *Lactobacillus reuteri* BPL-36 strain isolated from human infant fecal sample. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2012;4:154–161. doi: 10.1007/s12602-012-9103-1.
- Ganzle M. G., Vogel R. F. Studies on the mode of action of reutericyclin. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003;69:1305–1307. doi: 10.1128/AEM.69.2.1305-1307.2003.
- Burge G., Saulou-Berion C., Moussa M., Pollet B., Flourat A., Allais F. et al. Diversity of *Lactobacillus reuteri* strains in converting glycerol into 3-hydroxypropionic acid. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2015;177:923–939. doi: 10.1007/s12010-015-1787-8.
- Gopi G.R., Ganesh N., Pandiaraj S., Sowmiya B., Brajesh R.G., Ramalingam S. A study on enhanced expression of 3-hydroxypropionic acid pathway genes and impact on its production in *Lactobacillus reuteri*. *Food Technol. Biotechnol.* 2015;53:331–336. doi: 10.1021/ma048092q.
- Jiang X., Meng X., Xian M. Biosynthetic pathways for 3-hydroxypropionic acid production. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2009;82(6):995–1003. doi: 10.1007/s00253-009-1898-7.
- Zhang D., Hillmyer M. A., Tolman W. B. A new synthetic route to poly [3-hydroxypropionic acid] (P[3-HP]): ring-opening polymerization of 3-HP macrocyclic esters. *Macromol.* 2004;37:8198–8200. doi: 10.1021/ma048092q.
- Sardari R. R., Dishisha T., Pyo S. H., Hatti-Kaul R. Improved production of 3-hydroxypropionaldehyde by complex formation with bisulfite during bio-transformation of glycerol. *Biotechnol. Bioeng.* 2013;110:1243–1248. doi: 10.1002/bit.24787.
- Sardari R.R.R., Dishisha T., Pyo S.H., Hatti-Kaul R. Biotransformation of glycerol to 3-hydroxypropionaldehyde: Improved production by in situ complexation with bisulfite in a fed-batch mode and separation on anion exchanger. *J. Biotechnol.* 2013;168:534–542. doi: 10.1016/j.jbiotec.2013.09.009.
- Cherian P.T., Wu X., Yang L., Scarborough J.S., Singh A.P., Alam Z.A. et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by a *Lactobacillus*-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:3061–3069. doi: 10.1093/jac/dkv231.
- Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong C. Selection of potential probiotic *Lactobacillus* with inhibitory activity against *Salmonella* and fecal coliform bacteria. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2018;10(2):218–227. doi: 10.1007/s12602-017-9304-8.
- Genis S., Sanchez-Chardi A., Bach A., Fabregas F., Aris A. A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *J. Dairy Sci.* 2017;100:479–492. doi: 10.3168/jds.2016-11671.
- Shornikova A.V., Casas I.A., Isolauri E., Mykkanen H., Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997;24:399–404. doi: 10.1097/00005176-199704000-00008.
- Preidis G.A., Saulnier D.M., Blutt S.E., Mistretta T.A., Riehle K.P., Major A.M. et al. Host response to probiotics determined by nutritional status of rotavirus-infected neonatal mice. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55:299–307. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824d2548.
- Ang L.Y., Too H.K., Tan E.L., Chow T.K., Shek P.C., Tham E. et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Cocksackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Viral J.* 2016;13:111. doi: 10.1186/s12985-016-0567-6.
- Diaz M., Ladero V., del Rio B., Redruello B., Fernandez M., Martin M.C. et al. Biofilm-forming capacity in biogenic amine-producing bacteria isolated from dairy products. *Front. Microbiol.* 2016;7:591. doi: 10.3389/fmicb.2016.00591.
- Greifova G., Majekova H., Greif G., Body P., Greifova M., Dubnickova M. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiol.* 2017;62:515–524. doi: 10.1007/s12223-017-0524-9.
- Thomas C. M., Hong T., van Pijkeren J. P., Hemarajata P., Trinh D.V., Hu W. et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One.* 2012;7:31951. doi: 10.1371/journal.pone.0031951.
- Rossi F., Gardini F., Rizzotti L., La Gioia F., Tabanelli G., and Torriani S. Quantitative analysis of histidine decarboxylase gene (*hdcA*) transcription and histamine production by *Streptococcus thermophilus* PRI60 under conditions relevant to cheese making. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011;77:2817–2822. doi: 10.1128/AEM.02531-10.
- Gao C., Major A., Rendon D., Lugo M., Jackson V., Shi Z. et al. Histamine H2 Receptor-Mediated Suppression of Intestinal Inflammation by Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *mBio.* 2015;6:01358-15. doi: 10.1128/mBio.01358-15.
- Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K., Hemarajata P., Gao C., Jones S.E. et al. FOLC2-mediated folate metabolism contributes to suppression of inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Microbiologyopen.* 2016;5:802–818. doi: 10.1002/mbo5.371.
- Hemarajata P., Gao C., Pflughoef K.J., Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K. et al. *Lactobacillus reuteri*-specific immunoregulatory gene *rsiR*

- modulates histamine production and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri*. *J. Bacteriol.* 2013;195:5567–5576. doi: 10.1128/JB.00261-13.
48. Linares D.M., Gomez C., Renes E., Fresno J. M., Tornadijo M. E., Ross R.P. et al. Lactic acid bacteria and bifidobacteria with potential to design natural biofunctional health-promoting dairy foods. *Front. Microbiol.* 2017;8:846. doi: 10.3389/fmicb.2017.00846.
 49. Morita H., Toh H., Fukuda S., Horikawa H., Oshima K., Suzuki T. et al. Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production. *DNA Res.* 2008;15:151–161. doi: 10.1093/dnares/dsn009.
 50. Santos F., Spinler J.K., Saulnier D.M., Molenaar D., Teusink B., de Vos W. M. et al. Functional identification in *Lactobacillus reuteri* of a PoxR-like transcription factor regulating glycerol utilization and vitamin B12 synthesis. *Microb. Cell Fact.* 2011;10:55. doi: 10.1186/1475-2859-10-55.
 51. Molina V. C., Medici M., Taranto M. P., Font de Valdez G. *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 prevents side effects produced by a nutritional vitamin B deficiency. *J. Appl. Microbiol.* 2009;106:467–473. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.04014.x.
 52. Santos F., Wegkamp A., de Vos W. M., Smid E. J., Hugenholtz J. High-Level folate production in fermented foods by the B12 producer *Lactobacillus reuteri* JCM11. *Environ. Microbiol.* 2008;74:3291–3294. doi: 10.1128/AEM.02719-07.
 53. Inoue K., Shirai T., Ochiai H., Kasao M., Hayakawa K., Kimura M. et al. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing γ -aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003;57:490–495. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601555.
 54. Marques T.M., Patterson E., Wall R., O'Sullivan O., Fitzgerald G.F., Cotter P.D. et al. Influence of GABA and GABA-producing *Lactobacillus brevis* DPC 6108 on the development of diabetes in a streptozotocin rat model. *Benef. Microbes.* 2016;7:409–420. doi: 10.3920/BM2015.0154.
 55. Foster A.C., Kemp J.A. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6:7–17. doi: 10.1016/j.coph.2005.11.005.
 56. Chen L., Zhao H., Zhang C., Lu Y., Zhu X., Lu Z. γ -Aminobutyric acid-rich yogurt fermented by *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* fmb5 appears to have anti-diabetic effect on streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Func. Foods.* 2016;20:267–275. doi: 10.1016/j.jff.2015.10.030.
 57. Pouliot-Mathieu K., Gardner-Fortier C., Lemieux S., St-Gelais D., Champagne C.P., Vuilleumard J.C. Effect of cheese containing gamma-aminobutyric acid-producing lactic acid bacteria on blood pressure in men. *PharmaNutrition.* 2013;1:141–148. doi: 10.1016/j.phanu.2013.06.003.
 58. Romeo M.G., Romeo D.M., Trovato L., Oliveri S., Palermo F., Cota F., Betta P. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *Journal of Perinatology.* 2011;31:63–69. doi: 10.1038/jp.2010.57.
 59. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics.* 2010;126:e526–e533. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2010-0433.
 60. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2009;98:1582–8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x.
 61. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F., Tyson J.E. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009;155:823–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.012.
 62. Savino F., Cresi F., Pautasso S., Palumeri E., Tullio V., Roana J. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004;93:825–9. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15244234.
 63. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D., Chau K., Koren G., Savino F., Szajewska H., Deshpande G., Dupont C., Indrio F., Mentula S., Partty A., Tancredi D. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141(1). pii: e20171811. doi: 10.1542/peds.2017-1811.
 64. Mai T., Fatheree N.Y., Gleason W., Liu Y., Rhoads J.M. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2018;829–844. doi: 10.1016/j.gtc.2018.07.008.
 65. Savino F., Garro M., Montanari P., Galliano I., Bergallo M., Crying Time and ROR γ /FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *The Journal of pediatrics.* 2018;192:171–177.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062.
 66. Sefik E., Geva-Zatorsky N., Oh S., Konnikova L., Zemmour D., Manson McGuire A., et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ regulatory T cells. *Science.* 2015;352:993–7.
 67. Wu R.Y., Pasyk M., Wang B., Forsythe P., Bienenstock J., Mao Y.-K., Sharma P., Stanisz A.M., Kunze W.A. Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for *Lactobacillus reuteri* and rhamnosus strains. *Neurogastroenterology & Motility.* 2013;25(3):205–14. doi: 10.1111/nmo.12072.
 68. Morgun A., Dzutsev A., Dong X., Greer R.L., Sexton D.J., Ravel J., Schuster M., Hsiao W., Matzinger P., Shulzhenko N. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut.* 2015;64(11):1732–1743. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308820.
 69. Lionetti E., Castellana S., Miniello V.L., Magistà A.M. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomised placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1461–1468. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x.
 70. Cimperman L., Best K., Bayless G., Mordarski B., Smith M. et al. A Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalised adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(9):785–9. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42.
 71. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. The use of probiotics for the management of acute gastroenteritis: a position paper by the Espghan Working Group for probiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:531–539. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Дедикова Ольга Валерьевна, менеджер по развитию педиатрического направления представительства АО «Дельта Медикел Промоушнз АГ» в РФ; 123001, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1; тел.: +7(495)981-53-54, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of Russia, Head of Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med), District Children's Gastroenterologist for Northwest Administrative District of Moscow, Assistant Professor of Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, Pediatrician, postgraduate student, G.N. Speransky Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993

Ol'ga V. Dedikova, Manager for Pediatric Development of the Representative Office of Delta Medical Promotion AG in Russia; b.1, 4, Tryokhpudny Lane, Moscow, 123001, Russia; tel.: +7(495)981-53-54, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu

Результаты хирургического лечения детей с PFAPA-синдромом

А.С. Юнусов^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7864-5608, e-mail: doctoradnan@mail.ru

Т.И. Гаращенко^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

П.И. Белафина¹, ORCID: 0000-0003-2495-539X, e-mail: belavinapolina@mail.ru

А.Г. Рязанская¹, ORCID: 0000-0001-8985-3381

Е.В. Молодцова¹, ORCID: 0000-0002-6785-3441

Я.М. Сапожников^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8421-7212, e-mail: admin@otolar.ru

¹ Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Актуальность. В настоящее время в литературе описано около 374 случаев синдрома Маршалла. По данным некоторых авторов, распространенность синдрома Маршалла составляет 2,3 на 10 000 детей, в целом эпидемиология PFAPA-синдрома в детской популяции неизвестна. **Цель.** Наше исследование является обоснованием хирургического лечения у детей с синдромом Маршалла. **Задачи.** Данное исследование дает сравнительную оценку эффективности тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии при данном синдроме и оценивает показатели качества жизни до и после хирургического лечения. **Материалы и методы.** В исследование были включены 26 пациентов с синдромом Маршалла, из которых 18 пациентам выполнена адено-тонзиллэктомия и 8 пациентам – двусторонняя тонзиллэктомия. Также описан клинический случай типичного проявления синдрома Маршалла и представлены катamnестические результаты эффективности хирургического лечения при синдроме Маршалла. В ходе работы был разработан адаптированный опросник для оценки качества жизни родителей детей с синдромом Маршалла. **Результаты.** Результатом проведенной работы является тот факт, что в отношении купирования PFAPA-синдрома у детей дошкольного и младшего школьного возраста более эффективна аденотонзиллэктомия (88,2%), при этом тонзиллэктомия была эффективной только у 55,6% пациентов. **Вывод.** Для решения вопросов диагностики и лечения синдрома Маршалла необходим мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Юнусов А.С., Гаращенко Т.И., Белафина П.И., Рязанская А.Г., Молодцова Е.В., Сапожников Я.М. Результаты хирургического лечения детей с PFAPA-синдромом. *Медицинский совет.* 2019;(17):244-251. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-244-251.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Маршалла, детский возраст, тонзиллит, тонзиллэктомия

Results of surgical treatment of children with PFAPA syndrome

Adnan S. Yunusov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7864-5608, e-mail: doctoradnan@mail.ru

Tat'yana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Polina I. Belavina¹, ORCID: 0000-0003-2495-539X, e-mail: belavinapolina@mail.ru

Anna G. Ryazanskaya¹, ORCID: 0000-0001-8985-3381

Ekaterina V. Molodtsova¹, ORCID: 0000-0002-6785-3441

Yakov M. Sapozhnikov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8421-7212, e-mail: admin@otolar.ru

¹ Clinical Research Centre for Otorhinolaryngology to the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow 117997, Russia

Abstract

Rationale. Currently, the literature describes about 374 cases of Marshall syndrome. According to some authors, the prevalence of Marshall syndrome is 2.3 per 10,000 children, in general, the epidemiology of PFAPA syndrome in the pediatric population is unknown. **Purpose.** The aim of our study is to justify surgical treatment in children with Marshall syndrome. **Objectives.** The objectives of this study are to give a comparative assessment of the effectiveness of tonsillectomy and adenotonsillectomy for this syndrome and to evaluate the quality of life indicators before and after surgical treatment. **Materials and methods.** The study included 26 patients with Marshall syndrome, of which 18 patients underwent adenotonsillectomy and 8 patients underwent bilateral tonsillectomy. A clinical case of a typical manifestation of Marshall syndrome is also described, and follow-up results of the effectiveness of surgical treatment for Marshall syndrome are presented. In the course of the work, an adapted questionnaire was developed to assess the quality of life of parents of children with Marshall syndrome. **Results.** The result of our work is the

fact that in relation to the relief of PFAPA-syndrome, children of preschool and primary school age have more effective adenotonsillectomy (88.2%), while tonsillectomy was effective only in 55.6% of patients. **Conclusion.** A multidisciplinary approach is required to address the diagnosis and treatment of Marshall syndrome.

Keywords: Marshall syndrome, childhood, recurrent fever, tonsillitis, tonsillectomy

For citation: Yunusov A.S., Garashchenko T.I., Belavina P.I., Ryazanskaya A.G., Molodtsova E.V., Sapozhnikov I.M. Results of surgical treatment of children with PFAPA syndrome. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(17):244-251. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-244-251.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром PFAPA (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphthous stomatitis) в настоящее время является проблемой в ЛОР-педиатрии, т. к. некоторое время назад многие специалисты рассматривали его как орфанное заболевание. Очевидно, что этот синдром становится более актуальным в практике врачей-оториноларингологов и педиатров, что связывают с системными аутовоспалительными заболеваниями, включающими в себя семейные периодические лихорадки (периодическую болезнь, синдром Макла – Уэллса и др.). Впервые PFAPA-синдром был описан в 1987 г. G.S. Marshall et al. Авторы отметили у 12 пациентов до 5 лет повторяющиеся приступы лихорадки, периодичность которых варьировала от 2 до 12 нед. Длительность лихорадки составляла от 3 до 5 дней, лихорадка купировалась только после приема глюкокортикоидов. У большинства пациентов приступ лихорадки сопровождался афтозным стоматитом, тонзиллофарингитом, лимфаденопатией, абдоминальными болями, тошнотой и ознобом. При этом никаких иммунодефицитных нарушений, а также признаков бактериальной, вирусной или грибковой инфекции у них не было. В межприступные промежутки дети чувствовали себя здоровыми. Изначально описанное состояние было обозначено как синдром Маршалла [1]. Спустя некоторое время после подробного описания Н.М. Федер название «синдром Маршалла» было изменено на название «FAPA» (Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphthous stomatitis), а в 1989 г. к аббревиатуре добавили букву P, которая обозначает периодический характер синдрома [2, 3].

Причины возникновения синдрома Маршалла до сих пор не выяснены. Некоторые авторы предполагают, что синдром носит воспалительный характер – из-за купирования приступов лихорадки с помощью глюкокортикоидов, а также высокого уровня цитокинов во время подъема температуры [4, 5].

Эпидемиология PFAPA-синдрома в детской популяции неизвестна, но, по некоторым данным, распространенность его составляет 2,3 на 10 000 детей [6]. PFAPA-синдром в детском возрасте встречается чаще, чем диагностируется [7, 8]. Регулярные подъемы температуры при PFAPA-синдроме обычно начинаются в возрасте от 2 до 5 лет [9], но могут встречаться и в более раннем возрасте [6, 10]. В последнее время появились сообщения о воз-

можности наличия синдрома Маршалла у взрослых и подростков [12]. Существует предположение, что к заболеванию более склонны мальчики и мужчины, вне зависимости от этнического фактора [13].

Диагностика и лечение синдрома Маршалла являются актуальной проблемой не только современной оториноларингологии, но и педиатрии, требуют индивидуального подхода. Диагноз «синдром Маршалла» ставится на основании таких диагностических критериев, как: фебрильная лихорадка при отсутствии клинической картины вирусной/бактериальной/грибковой инфекций; афтозный стоматит, тонзиллофарингит; шейный лимфаденит, также нормальный рост и развитие пациента. Диагностическим критерием можно считать купирование лихорадки с помощью глюкокортикоидов. Перечисленные критерии диагностики синдрома Маршалла могут встречаться и при других моногенных периодических лихорадках, в связи с чем необходимо проведение дополнительных лабораторных и генетических обследований [14–17]. Дифференциальную диагностику PFAPA-синдрома проводят со следующими аутовоспалительными синдромами: циклическая нейтропения, синдром семейной средиземноморской лихорадки, синдром гипериммуноглобулинемии D, TRAPS-синдром (TNF-receptor associated periodic syndrome) и др.

Существует несколько направлений лечения синдрома Маршалла, а именно: консервативное лечение в период приступа фебрильной лихорадки; лечение, направленное на предупреждение возникновения синдрома в межприступном периоде, а также хирургическое лечение.

Hofer et al. в 2014 г. сообщили о 301 пациенте с PFAPA-синдромом, которые участвовали в исследовании, из них 147 получали глюкокортикоидную терапию. После введения однократной дозы стероидов у 93 из 147 пациентов наблюдалось быстрое разрешение приступа фебрильной лихорадки, в то же время 46 пациентам потребовалось повторное введение препарата, однако у 8 пациентов глюкокортикоидная терапия не дала положительных результатов [18]. В зарубежной литературе ряд авторов (Tasher D., 2008; Aviel Y.B., 2016) приводят данные об успешном использовании колхицина у пациентов с синдромом Маршалла (PFAPA). Использование колхицина при синдроме Маршалла обусловлено тем, что клиническая картина и лабораторные данные сходны с таковыми при средиземноморской лихорадке, при лече-

нии которой этот препарат применяется много лет. В тех случаях, когда колхицин эффективен у пациентов с предполагаемым диагнозом «синдром Маршалла», следует провести дифференциальную диагностику со средиземноморской лихорадкой.

В 1992 г. Н.М. Feder впервые предложил использовать в качестве профилактического лечения пациентов с синдромом Маршалла циметидин [19]. В исследовании, проведенном Thomas et al. в 2017 г., сообщается об эффективности циметидина у 43% наблюдаемых в группе из 28 пациентов с синдромом Маршалла (осуществлялся телефонный опрос родителей) [20]. По данным Wurster et al., суточная доза в 20–40 мг/кг циметидина в качестве симптоматической терапии обладала положительным эффектом только у 6 из 25 пациентов с синдромом Маршалла, а у остальных лечение признано неэффективным [21].

В исследовании, проведенном Stojanov et al., указывается, что интерлейкин-1 играет центральную роль в патогенезе синдрома Маршалла. В группе из 5 детей с синдромом Маршалла прием разовой дозы антагониста IL-1 (Анакинра) на второй день отмечено ослабление фебрильного приступа, улучшение общей клинической картины заболевания и лабораторных показателей [19]. Несмотря на опубликованные сообщения, блокаторы IL-1 для лечения синдрома Маршалла используются достаточно ограниченно из-за отсутствия рандомизированных исследований.

Показаниями для хирургического лечения являются частота и тяжесть приступов фебрильной лихорадки, а также неэффективность консервативного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В детском оториноларингологическом отделении ФГБУ НКЦО ФМБА России на стационарном лечении

● **Таблица.** Клинические проявления при синдроме Маршалла в период обострения заболевания

● **Table.** Clinical manifestations of Marshall syndrome during an exacerbation of the disease

Симптом	Количество пациентов с синдромом Маршалла	
	Абс.	%
Тонзиллит:		
• катаральный	6	23
• фолликулярный	1	3,9
• лакунарный	19	73,1
Лимфаденит:		
• шейный	10	38,5
• не отмечали	16	61,5
Афтозный стоматит	15	57,7
Абдоминальная боль	2	7,7
Головная боль	1	3,9
Артралгия	2	7,7

находились 26 пациентов в возрасте от 2 лет 2 мес. до 16 лет 10 мес. (средний возраст – 7 лет 5 мес.) с диагнозом «синдром Маршалла» с 2015 по 2019 г. Давность заболевания составила от 1 года до 6 лет. Катамнестический период наблюдения составил 4 года. До госпитализации пациентам выполнены иммунологические и генетические обследования для исключения генетически детерминированных лихорадочных синдромов, проведены консультации ревматологом, иммунологом.

Клиническое обследование пациентов включало в себя: тщательный сбор анамнеза, оториноларингологический осмотр с использованием эндоскопической оптики, лабораторное обследование (АСЛ-О, ревматоидный фактор, СРБ, общий клинический анализ крови), микробиологическое исследование. У всех пациентов отмечались симптомы, представленные в *таблице*.

У 100% пациентов отмечался острый тонзиллит, при этом преобладали в большинстве случаев лакунарные формы воспаления (73,1%). Шейный лимфаденит диагностировался у 38,5% пациентов, афтозный стоматит – у 57,7% пациентов. Такие симптомы, как головная боль, боль в животе и артралгия отмечались у небольшого количества пациентов (соответственно у 3,9, 7,7 и 7,7%).

В стационаре также проведено анкетирование родителей пациентов, которое позволяет лечащему врачу оценить влияние синдрома Маршалла на качество жизни ребенка и родителей (*рис. 1*). Данный опросник помогает врачу определиться с диагнозом, т. к. он ставится только на основании клинической картины заболевания.

В связи с тем, что пациентам многократно проводилась терапия глюкокортикостероидами, как первый этап лечения выполнено хирургическое вмешательство (тонзиллэктомия, аденотонзиллэктомия). Всем пациентам с синдромом Маршалла в послеоперационном периоде назначена антибактериальная и симптоматическая терапия (обезболивающие препараты). Средний срок пребывания в стационаре составил 5 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем 26 пациентам с синдромом Маршалла проведено хирургическое лечение (9 пациентам – двусторонняя тонзиллэктомия, 17 пациентам – аденотонзиллэктомия). У всех пациентов в анамнезе отмечались частые приступы фебрильной лихорадки с коротким межприступным периодом и неэффективность проводимого лечения.

Согласно проведенному опросу уровень качества жизни пациентов, по мнению родителей, составил в среднем 75 баллов (по 100-балльной шкале), что свидетельствует о значительном снижении качества жизни детей.

Катамнестическое наблюдение за пациентами из группы с PFAPA-синдромом составляло от 1 года до 4 лет. Осмотр пациентов проводился спустя 6 мес., 12 мес. после операции, а в последующем контроль состояния пациентов осуществлялся 1 раз в год в течение 3 лет либо дистанционно (при невозможности посещения поликлиники ФГБУ НКЦО ФМБА России).

- **Рисунок 1.** Адаптированный опросник для оценки качества жизни, разработанный M.S. Benninger (1997)
- **Figure 1.** Adapted quality of life questionnaire developed by M.S. Benninger (1997)

Оценка влияния синдрома Маршалла у ребенка на качество жизни родителей
Анкета модифицированная, разработанная M.S. Benninger (1997)

Ф. И. О. ребенка _____

№ истории болезни _____

Возраст (дата рождения) _____ Пол _____ Вес _____ Рост _____

Дата поступления _____ Дата выписки _____

Длительность пребывания в стационаре _____ койко-дней

Адрес _____

Телефон _____

Клинический диагноз основной _____

Ф. И. О. родителя _____

1. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя ограниченным в выполнении обычных повседневных занятий:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

2. Вследствие болезни моего ребенка я ограничиваю свой отдых и развлечения:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

3. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя уставшим:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

4. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя беспомощным:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

5. Фебрильная лихорадка сильно ухудшает самочувствие моего ребенка:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

6. Во время приступов страдает аппетит ребенка:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

7. Из-за болезни ребенку приходится пропускать занятия в школьном или дошкольном учреждениях:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

8. Болезнь моего ребенка ухудшает его отношения с друзьями:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

9. Мой ребенок из-за болезни отстает в физическом развитии от сверстников:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

10. Вследствие болезни ребенок не может посещать детские спортивные секции:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

11. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя расстроенным:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

12. Вследствие болезни ребенок не участвует в занятиях, предлагаемых детям в детском саду или школе:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

13. Из-за болезни моему ребенку часто приходилось принимать лекарственные препараты (антибиотики, иммуностимуляторы, гормоны):

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

14. Физическое напряжение еще больше ухудшает состояние моего ребенка:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

15. То, что у моего ребенка частые эпизоды острого тонзиллофарингита и лихорадки, отпугивает от общения его друзей и их родителей:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

16. Мой взгляд на жизнь меняется в связи с болезнью моего ребенка:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

17. Мне трудно переключить внимание с болезни моего ребенка на другие вопросы:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

18. Моя личная жизнь ухудшается из-за болезни моего ребенка:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

19. Из-за болезни моего ребенка я не могу полностью расслабиться:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

20. Болезнь моего ребенка приводит меня в замешательство:

- ☐ Никогда
☐ Почти никогда
☐ Иногда
☐ Почти всегда
☐ Всегда

Подсчет баллов:

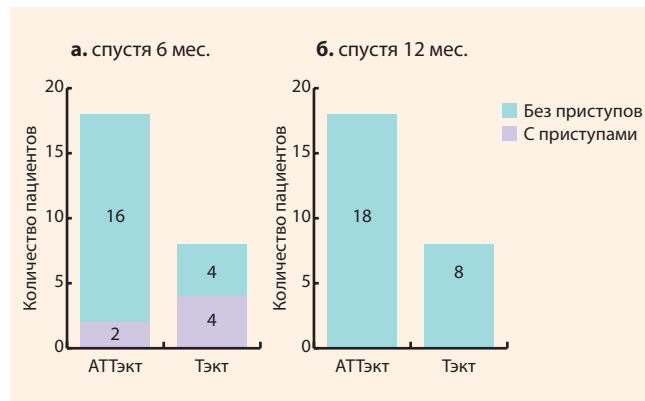
- 1 балл – никогда;
 2 балла – почти никогда;
 3 балла – иногда;
 4 балла – почти всегда;
 5 баллов – всегда

Интерпретация результатов:

- 20–25 баллов – хорошее
 26–50 баллов – среднее
 51–75 баллов – плохое
 76–100 баллов – очень плохое

● **Рисунок 2.** Эффективность тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии в отношении купирования PFAPA-синдрома

● **Figure 2.** The effectiveness of tonsillectomy and adenotonsillectomy in relation to the relief of PFAPA syndrome



В течение 6 мес. после операции у 6 пациентов (23,1%) отмечались приступы лихорадки: по 4 приступа – у 2 пациентов, 2 приступа – у 1 пациента, 1 приступ перенес 1 пациент. Важно отметить, что после тонзиллэктомии повторные приступы лихорадки возникали чаще у 4 из 9 прооперированных. В то же время после проведенной аденотонзиллэктомии (n = 17) было зафиксировано по 1 приступу лихорадки только у 2 пациентов (рис. 2а). При наблюдении с 6 до 12 мес. после операции – полное отсутствие рецидивов (рис. 2б).

Ниже представлен *клинический случай* с типичной картиной синдрома Маршалла.

Мальчик К., 6 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ФГБУ НКЦО ФМБА России с жалобами на рецидивирующие эпизоды острого тонзиллита на протяжении 2 лет.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности и первых родов без осложнений. Роды своевременные, естественные, рост 52 см, вес 3200 г. При рождении оценка по шкале Апгар 7–8, грудное вскармливание до 6 мес. Обязательные прививки проведены в роддоме. В 9 мес. впервые перенес ОРВИ. До 2 лет ребенок трижды был госпитализирован в детское инфекционное отделение из-за некупируемой фебрильной лихорадки. Детские инфекции родители отрицают.

Наследственный анамнез не отягощен, родители здоровы.

Анамнез заболевания: впервые в 3-летнем возрасте родители заметили у ребенка увеличение шейных лимфоузлов после периодических подъемов температуры. Начиная с марта 2015 г. на фоне фебрильной лихорадки было отмечено появление налетов на миндалинах, афт в полости рта, лимфаденопатии, при этом температура тела не снижалась приемом антипиретиков (рис. 3).

Приступы лихорадки стали повторяться с периодичностью 1 раз в месяц, длительность составляла 3–4 дня, при каждом эпизоде назначался антибактериальный препарат парентерально (цефазолин, цефатоксим, амоксициллин). В ноябре 2015 г. проведено несколько курсов иммунной терапии (Амиксин, Виферон), предложенной врачом-имму-

нологом. После лечения приступ фебрильной лихорадки снова повторился, купирован парентеральным введением преднизолона в дозировке 1 мг/кг массы тела. Последующие фебрильные приступы сопровождались лимфаденопатией и фарингитом, длительность приступов составляла 2,5 дня. В декабре 2016 г. консультирован иммунологом в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где впервые был установлен диагноз: синдром Маршалла. Рекомендовано исключить иммуномодулирующие и иммуностимулирующие препараты. Согласно результатам анализов, полученных из амбулаторной карты, у пациента отмечалось повышение СОЭ до 25–35 мм/ч (норма для мальчиков – 1–15 мм/ч).

При осмотре пациента состояние оценивалось как удовлетворительное. Ребенок правильного телосложения. Кожные покровы чистые, без сыпи, бледно-розовые. Лимфатические узлы при пальпации подвижные, безболезненные, эластичные: нижнечелюстные – 0,7 x 0,5 см, шейные – 0,5 x 0,5 см. Отеков нет. При осмотре ЛОР-органов отмечалось свободное носовое дыхание, небные миндалины II степени, рыхлые, чистые от налетов. Язык «географический». Дыхательная и сердечно-сосудистая системы без патологии.

● **Рисунок 3.** Диагностические критерии PFAPA-синдрома

● **Figure 3.** Diagnostic criteria for PFAPA syndrome

Проявление острого тонзиллита во время приступа



Явления афтозного стоматита



На догоспитальном этапе пациенту проведено следующее обследование: при типировании вирус папилломы человека не выявлен; антител к цитомегаловирусу, ни к одному антигену вируса Эпштейна – Барр не обнаружено; СРБ – отрицательный, ревматоидный фактор – отрицательный, АСЛ-О – отрицательный. Врач-ревматологом патологии не выявлено.

С учетом повторяющихся приступов лихорадки, сопровождающихся явлениями тонзиллита, афтозного стоматита и лимфаденитом, частым приемом антибактериальных препаратов (10–15 курсов антибактериальной терапии на протяжении 2 лет), купируемых парентеральным введением глюкокортикостероидов, ребенку рекомендовано проведение тонзиллэктомии с одномоментной аденотомией.

По результатам предложенного опросника качество жизни пациента родителями оценивалось как неудовлетворительное.

31 октября 2017 г. проведена эндоскопическая аденотомия с тонзиллэктомией. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписан ребенок на 4-е сут после операции.

При катamnестическом наблюдении ребенка в течение 2 лет после операции ни одного приступа фебрильной лихорадки не отмечалось.

Выводы

Хирургическое лечение синдрома Маршалла (аденотонзиллэктомия или двусторонняя тонзиллэктомия) проводится в тех случаях, когда консервативное лечение безуспешно. Мы пришли к выводу, что в отношении купирования PFAPA-синдрома у детей дошкольного и младшего школьного возраста более эффективна аденотонзиллэктомия (88,2%), чем тонзиллэктомия (55,6%).

В связи с тем, что синдром Маршалла диагностируется не так часто, педиатры и оториноларингологи, которые в первую очередь сталкиваются с такими пациентами, должны быть чрезвычайно настороженными при рецидивирующих лихорадках с синдромом острого тонзиллофарингита, стоматита, т. к. своевременная диагностика и эффективное лечение имеют важное значение для правильного дальнейшего развития ребенка, предупреждают чрезмерное и необоснованное назначение антибиотиков. Для решения данной проблемы необходим мультидисциплинарный подход, сотрудничество специалистов как на этапе диагностики, так и на этапе лечения, выполнение лечебных протоколов.



Поступила / Received 10.10.2019
Отрецензирована / Review 25.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

- Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43–46. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8.
- Feder H.M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2000;(12):253–256. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/ad64/fc77327ebcdf30250f5e027fed05af12f813.pdf>.
- Marshall G.S., Edwards K.M. PFAPA syndrome [letter]. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658–659. doi: 10.1097/00006454-198909000-00026.
- Berlucchi M., Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Orphanet Encyclopedia*. January 2004. Available at: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>.
- Reimann H.A., de Berardinis C.T. Periodic (cyclic) neutropenia, an entity. *Blood*. 1949;4:1109–1116. doi: 10.1182/blood.V4.10.1109.1109.
- Forsvoll J., Kristoffersen E.K., Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica*. 2013;(102):187–192. doi: 10.1111/apa.12069.
- Юнусов А.С., Рыбалкин С.В., Белаваина П.И. Результаты тонзиллэктомии у пациентов с PFAPA-синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(4):242. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29937354>.
- Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis pharyngitis, and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6(1):183. doi: 10.1186/1546-0096-6-s1-p183.
- Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatrica*. 2010;99(2):178–184. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
- Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr*. 2003;(162):449–54. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.
- Orbach H., Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever – a review and update. *Minerva Med*. 2001;92(6):421–430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740430>.
- Wurster V.M., Carlucci J.G., Feder H.M., Edwards K.M. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(6):958–964. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
- Hofer M., Pillet P., Cochard M.-M., Berg S., Krol P., Kone-Paut I., Rigante D., Hentgen V., Anton J., Briki R., Neven B., Touitou I., Kaiser D., Duquesne A., Wouters C., Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1125–1129. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
- Gattorno M., Caorsi R., Meini A., Cattalini M., Federici S., Zulian F., Cortis E., Calcagno G., Tommasini A., Consolini R., Simonini G., Pelagatti M.A., Baldi M., Ceccherini I., Plebani A., Frenkel J., Sormani M.P., Martini A. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124(4):721–728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786432>.
- Гарашенко Т.И., Богомилский М.Р., Шишмарева Е.В. Новые подходы к лечению обострений хронического тонзиллита у детей. *Детские инфекции*. 2004;(1):24–27. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_11908888_53814523.pdf.
- Гарашенко Т.И. Тонзиллярная проблема в педиатрии. *Российская ринология*. 1999;(1):68–71.
- Feder H.M. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis*. 1992;11(4):318–321. doi: 10.1097/00006454-199204000-00011.
- Peridis S., Pilgrim G., Koudounakis E., Athanasopoulos I., Houlakis M., Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1203–1208. doi:10.1016/j.ijporl.2010.08.014.
- Mulders-Manders C.M., Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):371–376. doi: 10.1007/s00281-015-0492-6.
- Berlucchi M., Meini A., Plebani A., Bonvini M.G., Lombardi D., Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(4):365–369. doi: 10.1177/000348940311200412.
- Быкова В.П., Белаваина П.И., Рязанская А.Г., Юнусов А.С. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуноотропных препаратов. *Российская ринология*. 2018;26(2):3–14. doi: 10.17116/rosri-no20182623.

References

- Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43-46. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8.
- Feder H.M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2000;(12):253-256. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/ad64/fc77327eb-cdf30250f5e027fed05af12f813.pdf>.
- Marshall G.S., Edwards K.M. PFAPA syndrome [letter]. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658-659. doi: 10.1097/00006454-198909000-00026.
- Berlucchi M., Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. Orphanet Encyclopedia. January 2004. Available at: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>.
- Reimann H.A., de Berardinis C.T. Periodic (cyclic) neutropenia, an entity. *Blood*. 1949;4:1109-1116. doi: 10.1182/blood.V4.10.1109.1109.
- Forsvoll J., Kristoffersen E.K., Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica*. 2013;(102):187-192. doi: 10.1111/apa.12069.
- Yunusov A.S., Rybalkin S.V., Belavina P.I. Results of tonsillectomy in patients with PFAPA syndrome. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):242. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29937354>.
- Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis pharyngitis, and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6(1):183. doi: 10.1186/1546-0096-6-s1-p183.
- Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatrica*. 2010;99(2):178-184. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
- Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr*. 2003;(162):449-54. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.
- Orbach H., Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever – a review and update. *Minerva Med*. 2001;92(6):421-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/11740430>.
- Wurster V.M., Carlucci J.G., Feder H.M., Edwards K.M. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(6):958-964. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
- Hofer M., Pillet P., Cochard M-M., Berg S., Krol P., Kone-Paut I., Rigante D., Hentgen V., Anton J., Brik R., Neven B., Touitou I., Kaiser D., Duquesne A., Wouters C., Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1125-1129. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
- Gattorno M., Caorsi R., Meini A., Cattalini M., Federici S., Zulian F., Cortis E., Calcagno G., Tommasini A., Consolini R., Simonini G., Pelagatti M.A., Baldi M., Ceccherini I., Plebani A., Frenkel J., Sormani M.P., Martini A. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124(4):721-728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786432>.
- Garashchenko T.I., Bogomilsky M.R., Shishmareva E.V. New approaches to the treatment of exacerbations of chronic tonsillitis in children. *Detskie infektsii = Childhood infections*. 2004;(1):24-27. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_11908888_53814523.pdf.
- Garashchenko T.I. Tonsillar problem in pediatrics. *Russian Rhinology = Rossiyskaya Rinologiya*. 1999;(1):68-71. (In Russ.)
- Feder H.M. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis*. 1992;11(4):318-321. doi: 10.1097/00006454-199204000-00011.
- Peridis S., Pilgrim G., Koudounnakis E., Athanasopoulos I., Houlakis M., Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1203-1208. doi:10.1016/j.ijporl.2010.08.014.
- Mulders-Manders C.M., Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):371-376. doi: 10.1007/s00281-015-0492-6.
- Berlucchi M., Meini A., Plebani A., Bonvini M.G., Lombardi D., Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(4):365-369. doi: 10.1177/000348940311200412.
- Bykova V.P., Belavina P.I., Ryazanskaya A.G., Yunusov A.S. The condition of the pharyngeal and palatine tonsils in children with the modern treatment of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and pharynx, including the administration of immunotropic drugs. *Rossiyskaya rinologiya = Russian rhinology*. 2018;26(2):3-14. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino.20182623.

Информация об авторах:

Юнусов Аднан Султанович, д.м.н., профессор, заместитель директора по детству, руководитель научно-клинического отдела детской ЛОР-патологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: doctoradnan@mail.ru

Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Белавина Полина Ивановна, врач-оториноларинголог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; e-mail: belavinapolina@mail.ru

Рязанская Анна Георгиевна, врач-оториноларинголог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Молодцова Екатерина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Сапожников Яков Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; e-mail: admin@otolar.ru

Information about the authors:

Adnan S. Yunusov, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Childhood, Head of Scientific and Clinical Department of Pediatric ENT Pathology, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: doctoradnan@mail.ru

Tat'yana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Polina I. Belavina, Otolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: belavinapolina@mail.ru

Anna G. Ryazanskaya, Otolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

Ekaterina V. Molodtsova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

Yakov M. Sapozhnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Audiology, Hearing Aid and Speech Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: admin@otolar.ru

— БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ —

Инструкция:

выберите один правильный ответ.

1. К группе препаратов, улучшающих энергетический метаболизм клетки, относятся:

- А. Коэнзим Q10, Неотон, Анаприлин, Карведилол.
- Б. Коэнзим Q10, Неотон, Элькар, Амлодипин.
- В. Коэнзим Q10, Неотон, Амиодарон, Верапамил.
- Г. Коэнзим Q10, Неотон, Элькар, Милдронат.
- Д. Неотон, Амлодипин, Милдронат, Верапамил.

Инструкция:

выберите правильный ответ по схеме:

- А. Если правильные ответы 1, 2, 3.
- Б. Если правильные ответы 1, 3.
- В. Если правильные ответы 2, 4.
- Г. Если правильный ответ 4.
- Д. Если правильные ответы 1, 2, 3, 4.

2. Типичные изменения со стороны сердца при врожденном гипотиреозе:

1. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта.
2. Синдром укороченного PQ.
3. Тахикардия.
4. Брадикардия.

3. Центральная цианоз развивается при:

1. Плевропневмонии.
2. Анемии.
3. Приступе бронхиальной астмы.
4. Врожденном пороке сердца с правым левым сбросом крови.

4. Открытое овальное окно при атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой:

1. Не влияет на течение порока.
2. Приводит к быстрому развитию легочной гипертензии.
3. Приводит к гипертонии малого круга кровообращения.
4. Носит компенсаторный характер, разгружая правые отделы сердца.

5. Назовите два основных признака оценки пострадавшего при проведении сердечно-легочной реанимации:

1. Отсутствие сознания и пульса.
2. Отсутствие сознания и реакции зрачков.
3. Отсутствие сознания и реакции на контакт и/или болевые раздражения.
4. Отсутствие сознания и спонтанного дыхания или наличие неадекватного дыхания.

6. При системной красной волчанке наблюдаются:

1. Прогрессирующая мышечная слабость и дисфагия.
2. Индурация и атрофия кожи.
3. Периорбитальный отек и гелиотропная эритема (симптом очков).
4. Эритематозные высыпания на носу, щеках, в области суставов.

7. Сочетание патологии глаз (подвывих хрусталика, астигматизм и др.) с кардиальными изменениями наблюдается при:

1. Синдроме Альпорта.
2. Наследственном нефрите.
3. Сакроилеите.
4. Синдроме Марфана.

8. Дефицит карнитина в детском возрасте приводит к нарушению транспорта в митохондрии клеток:

1. Глюкозы.
2. Кислорода.
3. Водородных ионов.
4. Жирных кислот.

9. Отсутствие пульса на одной из артерий (лучевой, бедренной и др.) – характерный симптом при:

1. Узелковом полиартериите.
2. Болезни Kawasaki.
3. Болезни Шегрена.
4. Неспецифическом аортоартериите (болезни Такаясу).

10. Причиной врожденных пороков сердца могут быть:

1. Врожденная краснуха.
2. Наследственная предрасположенность.
3. Химические вредности.
4. Хромосомные аномалии.

11. В гемограмме у больного с тетрадой Фалло имеет место увеличение:

1. Гемоглобина.
2. Числа эритроцитов.
3. Числа ретикулоцитов.
4. Гематокрита.

12. Эритроцитемия у ребенка с транспозицией магистральных сосудов обусловлена:

1. Активацией перекисного окисления.
2. Электролитными транспортными нарушениями.
3. Антенатальным поражением ЦНС.
4. Циркуляторной гипоксией.

13. Клинические диагностические признаки ВПС у ребенка первых месяцев жизни:

1. Тахикардия, одышка во время сна.
2. Цианоз слизистой губ и конъюнктивы.
3. Отставание в физическом развитии.
4. Развернутая нижняя апертура грудной клетки.

14. В диагностике поражения миокарда используются лабораторные показатели:

1. Активность аланинтрансферазы.
2. Активность лактатдегидрогеназы.
3. Гаммаглобулинемия.
4. Уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы.

15. Причины снижения зубца Т на ЭКГ:

1. Тяжелая аллергическая реакция.
2. Гипокалиемия.
3. Гиперкалиемия.
4. Физическое перенапряжение.

16. Факторы, определяющие величину артериального давления:

1. Общее периферическое сопротивление.
2. Насосная функция сердца.
3. Объем циркулирующей крови.
4. Состояние ренин-ангиотензиновой системы.

Инструкция:

Установите соответствие между позициями, представленными в обозначенных колонках. Для каждого буквенного компонента левой колонки выберите пронумерованный элемент правой колонки. Каждый пронумерованный элемент правой колонки может быть выбран один раз, более одного раза или не выбран совсем.

17. Типы врожденных пороков сердца:

Тип	Врожденный порок сердца
А. С обогащением малого круга кровообращения.	1. Открытый артериальный проток. 2. Коарктация аорты. 3. Дефект межжелудочковой перегородки. 4. Тетрада Фалло. 5. Атриовентрикулярная коммуникация. 6. Аномалия Эбштейна. 7. Транспозиция магистральных сосудов.
Б. С обеднением малого круга кровообращения.	

18. Типы вегетативной дистонии:

Тип	Проявления
А. Ваготонический.	1. Плохая переносимость транспорта. 2. Белый дермографизм. 3. Красный дермографизм. 4. Атонический запор. 5. Трудность засыпания, тревожный сон. 6. Глубокий сон, трудность пробуждения. 7. Артралгии. 8. Спастический запор.
Б. Симпатикотонический.	

19. Фармакологическая принадлежность препарата:

Препарат	Фармакологическая группа
А. Амлодипин. Б. Эналаприл. В. Метопролол. Г. Гипотиазид. Д. Пропранолол.	1. β-адреноблокатор. 2. Ингибитор АПФ. 3. Антагонист кальция. 4. Диуретик.

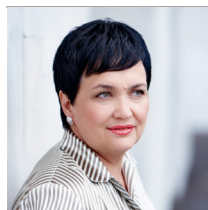
20. Заболевания:

Заболевание	Диагностические лабораторные показатели
А. Склеродермия. Б. Системная красная волчанка. В. Дерматомиозит.	1. Увеличение креатинфосфокиназы в крови. 2. Увеличение креатина в моче. 3. Наличие клеток LE. 4. Появление миоглобина в крови. 5. Появление антител к кардиолипину. 6. Повышение антител к ДНК. 7. Наличие антицентромерных антител.

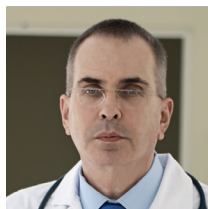
Эталоны ответов к тестам и задачам по теме «Болезни сердечно-сосудистой системы» см. на сайте

<https://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/ms-11>





Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



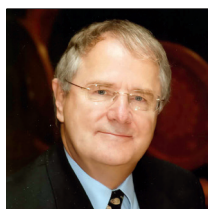
Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



Сания Колачек (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Жоао города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



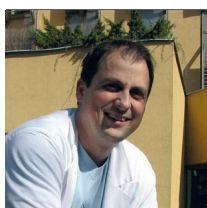
Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)–11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амария Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабикир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялькова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрической педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).



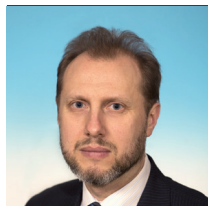
Горелов Александр Васильевич, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



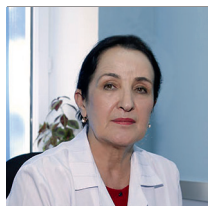
Деттярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлюкова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Имеет более 300 научных публикаций.



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталья Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоновна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



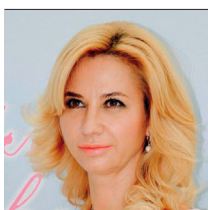
Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 90 научных печатных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации Ассоциации клинических фармакологов России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ).



Солдатова Ирина Геннадьевна, д.м.н., заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям министерства здравоохранения Московской области. В 2013 г. получила высшую квалификационную категорию по специальности «Неонатология», в 2015 г. – высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия».



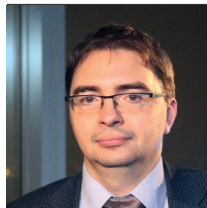
Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей». Автор более 200 научных публикаций.



Спичак Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «МГМУ им. И.М. Сеченова», пульмонолог. Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Автор более 170 научных публикаций.



Сусков Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества атеросклероза (EAS,IAS); Национальной липидной ассоциации США (NLA); Экспертного совета DiabetesIndia и др.



Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, главный научный сотрудник группы клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАПО, проректор по развитию и инновациям РМАПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ.



Узунова Анна Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Член Союза педиатров России, Европейского общества пульмонологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».