



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 1

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПЕДИАТРИЯ

для непрерывного медицинского образования педиатров

PEDIATRICS 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: Людмила Головина,

Ксения Кириллова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,

Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,

podpiska@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

(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.

Каталог Почты России –

подписной индекс П5802.

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 материалов допускается с указанием ссылки на журнал. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 20 февраля 2020 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	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.03.2020
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.05.2020
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.05.2020
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2020
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2020
№11	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.07.2020
№12	Дерматология <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2020
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2020
№16	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.10.2020
№17	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	30.10.2020
№18	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2020
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2020



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

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

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@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 (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.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

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. Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine

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

The Issue was sent to the printer on February 20, 2020.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

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:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2020
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2020
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.03.2020
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.05.2020
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	30.05.2020
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.05.2020
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	30.05.2020
№8	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2020
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2020
№10	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2020
№11	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.07.2020
№12	Dermatology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2020
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2020
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2020
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2020
№16	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.10.2020
№17	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	30.10.2020
№18	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.10.2020
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2020
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2020
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2020



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*)

Вялков 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 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., Sverzhetskiy 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. Sivistushkin, 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

Неонатология

Первая тысяча дней развития ребенка и нутритивное программирование: реально ли это? Генетика в руках педиатров 15

Е.И. Каширская, О.П. Каменева, Н.И. Черемина, Э.З. Полянина
К вопросу поддержки грудного вскармливания:
от теории к практике 24

Здоровый ребенок

**И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, Е.А. Соловьева,
Л.Л. Степурина, А.С. Воробьева**
Дисплазия соединительной ткани: фактор риска
остеопении у детей и подростков 30

Л.С. Старостина
Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика
пеленочного дерматита 41

Бронхопульмонология, лор

Т.И. Гаращенко, Г.Д. Тарасова
Ингаляционные глюкокортикостероиды в
оториноларингологии 50

Защита при рецидивирующих респираторных
инфекциях у детей: можем ли мы сделать больше? 59

А.Р. Денисова
Подходы к терапии кашля у детей. 64

С.А. Карпищенко, С.И. Алексеенко, С.В. Баранская
Лечение тонзиллофарингитов у детей 70

Л.С. Старостина
ОРВИ у детей: выбор тактики лечения кашля. 76

Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова, В.А. Павленко
Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей .. 81

В.К. Котлуков, Н.В. Антипова
Гигиенические аспекты поддержания эффективного
носового дыхания у детей 87

О.В. Кладова, А.Е. Анджель, Ю.В. Компаниец
Роль растительного лекарственного препарата с
противовоспалительным и секретолитическим
действием в лечении кашля при ОРВИ 92

И.М. Кириченко
Топическая терапия препаратами серебра в лечении
острых аденоидитов и синуситов у детей 101

Гастроэнтерология

Т.А. Руженцова, Д.А. Хавкина, А.А. Плоскирева, Н.А. Мешкова
Рациональные подходы к терапии нарушений
функции желудочно-кишечного тракта у детей 106

И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян
Особенности диетотерапии детей с острым
гастроэнтеритом 113

Дерматология

**О.Б. Тамразова, Е.А. Шмелева, А.К. Миронова,
Н.Ф. Дубовец**
Современный взгляд на этиопатогенез, клинические
проявления и лечение пиодермий у детей 118

Аллергология и иммунология

С.Б. Крутихина, Е.А. Яблокова
Аллергический ринит у детей: современный взгляд
на терапию 130

Ю.Л. Мизерницкий
Антилейкотриеновые препараты в современной
терапии бронхиальной астмы у детей 134

Н.Г. Колосова, М.Д. Шахназарова
Рациональный подход к терапии бронхиальной
астмы у детей: что мы можем сделать для контроля
заболевания? 140

Клинический случай/практика

Н.В. Некрасова, Е.Р. Спирина, П.В. Некрасова
Пробиотики в лечении атопического дерматита у детей.
Клинический опыт 145

**А.М. Закирова, О.И. Пикуза, Д.Т. Шаяпова, Э.Л. Рашитова,
Е.В. Волянюк**
Эффективность небулайзеров в терапии респираторного
поражения дыхательных путей у детей разных
возрастных групп 152

**И.Н. Захарова, А.Н. Цуцаева, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова,
С.В. Долбня, А.Л. Заплатников, Н.Е. Верисокина,
А.А. Дятлова, Ш.О. Кипкеев, А.К. Минасян, Д.В. Бобрышев,
Г.С. Анисимов, Р.О. Будкевич**
Витамин D и продукция дефензинов у детей
раннего возраста 158

Школа педиатра

И.И. Рюмина, А.В. Левадная, В.В. Зубков
Лактостаз и профилактика лактационного мастита:
роль неонатолога и педиатра 170

**Е.В. Каннер, А.В. Горелов, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева,
И.С. Булгакова**
Какие способы профилактики и лечения
антибиотик-ассоциированной диареи у детей
существуют в настоящее время? 177

Н.Г. Киселева, Т.Е. Таранушенко, Н.К. Голубенко
Диагностика остеопороза в детском возрасте 186

Личности в профессии

И.Ю. Мельникова
Педиатрия в России. Александр Андреевич Руссов 194

Тесты/задачи 200

Content

Neonatology

The first 1000 days of childhood development and nutritional programming: is it real? Genetics in pediatricians' holdfast 15

E.I. Kashirskaya, O.R. Kameneva, N.I. Cheremina, E.Z. Polyagina

To the issue of breastfeeding support: from theory to practice 24

Healthy child

I.N. Zakharova, T.M. Tvorogova, E.A. Solov'yeva, L.L. Stepurina, A.S. Vorob'yeva

Connective tissue dysplasia: a risk factor for osteopenia in children and adolescents 30

L.S. Starostina

Infant skin care: prevention of diaper dermatitis 41

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

T.I. Garashchenko, G.D. Tarasova

Inhaled glucocorticosteroids in otorhinolaryngology. 50

Recurrent respiratory infection protection in children: can we do anything more? 59

A.R. Denisova

Approaches to the treatment of cough in children 64

S.A. Karpishchenko, S.I. Alekseenko, S.V. Baranskaya

Treatment of tonsillopharyngitis in children 70

L.S. Starostina

ARVI in children: choice of approach in the treatment of cough. 76

Y.L. Mizernitskiy, I.M. Mel'nikova, V.A. Pavlenko

Mepolizumab in the treatment of bronchial asthma in children. 81

V.K. Kotlukov, N.V. Antipova

Maintenance of effective nasal breathing in children: hygienic aspects 87

O.V. Kladova, A.E. Anzhe, Y.V. Kompaniets

The role of herbal medicine having anti-inflammatory and secretolytic effects in the treatment of cough during ARVI ... 92

I.M. Kirichenko

Topical therapy drugs containing silver in acute adenoiditis sinusitis in children 101

Gastroenterology

T.A. Ruzhentsova, D.A. Khavkina, A.A. Ploskireva, N.A. Meshkova

Childhood functional gastrointestinal disorders: rational therapy 106

I.N. Zakharova, N.G. Sugyan

Diet therapy features for children with acute gastroenteritis . 113

Dermatology

O.B. Tamrazova, E.A. Shmeleva, A.K. Mironova, N.F. Dubovets

Current views on etiopathogenesis, clinical manifestations and treatment of pyodermas in children 118

Allergology and immunology

S.B. Krutikhina, E.A. Yablokova

Allergic rhinitis in children: a modern view of therapy ... 130

Y.L. Mizernitskiy

Anti-leukotriene agents in modern therapy of bronchial asthma in children 134

N.G. Kolosova, M.D. Shakhnazarova

A rational approach to the treatment of bronchial asthma in children: what can we do to control the disease? 140

Clinical case/practice

N.V. Nekrasova, E.R. Spirikina, P.V. Nekrasova

Probiotics in the treatment of atopic dermatitis in children. Clinical experience 145

A.M. Zakirova, O.I. Pikuza, D.T. Shayapova, E.L. Rashitova, E.V. Volyanyuk

Effectiveness of nebulizers in the treatment of respiratory tract infections in children of different ages. 152

I.N. Zakharova, A.N. Tsutsayeva, L.Ya. Klimov, V.A. Kur'yaninova, S.V. Dolbnya, A.L. Zaplatnikov, N.E. Verisokina, A.A. Dyatlova, S.O. Kipkeyev, A.K. Minasyan, D.V. Bobryshev, G.S. Anisimov, R.O. Budkevich

Vitamin D and defensins production in infants. 158

Pediatrician school

I.I. Ryumina, A.V. Levadnaya, V.V. Zubkov

Lactostasis and prevention of lactation mastitis: role of neonatologist and pediatrician 170

E.V. Kanner, A.V. Gorelov, M.L. Maksimov, A.S. Ermolayeva, I.S. Bulgakova

What methods are currently available to prevent and treat antibiotic-associated diarrhoea in children? 177

N.G. Kiseleva, T.E. Taranushenko, N.K. Golubenko

Diagnosis of osteoporosis at an early age 186

Personalities in the profession

I.Yu. Melnikova

Pediatrics in Russia. Aleksandr A. Russov 194

Tests/tasks 200

Первая тысяча дней развития ребенка и нутритивное программирование: реально ли это? Генетика в руках педиатров

The first 1000 days of childhood development and nutritional programming: is it real? Genetics in pediatricians' holdfast

Вопрос о том, что определяет здоровье человека – генетика или образ жизни и питание, не теряет своей актуальности. До недавнего времени Всемирная организация здравоохранения рекомендовала придерживаться позиции, согласно которой будущее здоровье ребенка на 20% определяет наследственность и на 80% – условия окружающей среды, образ жизни и питание. Эта тема подробно обсуждалась на конференции «Актуальные вопросы питания в педиатрии», проходившей в рамках V Московского городского съезда педиатров в октябре 2019 года.

Профессор **Ирина Николаевна Захарова**, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО, открыла мероприятие докладом «Наследственные риски хронических неинфекционных заболеваний – насколько они управляемы?», в котором привела данные современных исследований, меняющие устоявшееся мнение о приоритетной роли окружающей среды и образа жизни в формировании здоровья ребенка. В исследовании, включавшем 2 748 наблюдений с участием 14,5 млн пар близнецов, влияние генетики было оценено в 50% и факторов внешней среды – в 50%.



Ирина Николаевна Захарова
Фотоархив журнала о медицине DNA health
Irina Nikolaevna Zakharova
DNA health medicine photo archive

Кроме этого, важнейшим этапом в формировании здоровья ребенка является первая 1000 дней: 270 дней внутриутробного развития и 730 дней, т. е. 2 года, жизни после рождения. Понимание того, что основы здоровья ребенка активно закладываются уже до его рождения, позволяет учитывать влияние нарушений внутриутробного развития на формирование его здоровья в будущем. Однако даже при благополучном внутриутробном развитии важную роль играют способ появления ребенка на свет – естественный или кесарево сечение и первые 2 года жизни ребенка, когда проходят основные этапы формирования микробиоты младенца. Необходимо учитывать, что широкая метаболическая траектория развития организма устанавливается и фиксируется в младенчестве, и это может определять нарушения метаболической адаптации в будущем.

Профессор подробно рассказала о значении генетики и эпигенетики, напомнив, что генетика изучает процессы, которые связаны с изменениями в ДНК, а эпиге-

нетика исследует изменение активности генов, при которых структура ДНК остается прежней. Сформулированная английским генетиком Конрадом Уоддингтоном концепция «эпигенетического ландшафта» объяснила процесс формирования организма: в процессе эмбриогенеза осуществление записанной в генах программы развития происходит в конкретных условиях среды, что определяет нормальное или патологическое развитие организма. Отечественный ученый Б.Ф. Ванюшин также внес большой вклад в изучение молекулярной основы эпигенетики, определив природу метилирования последовательностей ДНК у организмов разных видов. И конечно, самое главное

определение генетики дал английский биолог, Нобелевский лауреат Питер Медавар, которому принадлежит меткое высказывание: «Генетика предполагает, а эпигенетика располагает». Он установил, что наши клетки обладают памятью, помнят не только то, что мы едим на завтрак, но и то, чем питались наши бабушки и дедушки, занимались ли они спортом, как часто употребляли алкоголь. Клеточная память во многом решает, будете ли вы склонны к ожирению и депрессии. Всего две клетки, которые соединяются при зачатии, ярко демонстрируют клеточную память, т. к. известны случаи, когда ребенок, никогда не видевший отца, при встрече с ним через 40 лет обнаруживал, что у него похожая походка и схожие привычки. Поэтому сегодня эпигенетику можно считать мостиком между геномом и окружающей средой. Определяя основные механизмы эпигенетического контроля, мы выделяем следующие: метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, регуляцию на уровне РНК, прионизацию белков, инактивацию

Х-хромосом. Но на самом деле образ жизни обоих родителей имеет большое значение. Оказывается, сперматозоиды содержат гены с эпигенетическими маркерами, которые вместе с генами яйцеклетки формируют генотип будущего ребенка. Например, употребление отцом алкоголя значительно увеличивает деметилирование специфических участков в генах сперматозоидов, также курение отца меняет метилирование генов, ассоциированных с регуляцией клеточного апоптоза. Курение отца изменяет метилирование в 141 локусе ДНК, и стресс отца тоже меняет метилирование целого ряда генов. Поэтому термин «мужская ответственность» в части формирования здоровья ребенка подразумевает эпигенетические изменения, передаваемые потомству именно от отцов. И сегодня эпигенетика фокусируется в т. ч. и на отцах, проводя различные исследования, доказывающие, например, наличие взаимосвязи между чувством страха и определенным запахом у потомков тех мышей, отцы которых подвергались такому воздействию.

Конечно, целый ряд факторов жизни матери тоже влияет на формирование здоровья ребенка через эпигенетические механизмы. На первом месте – неоптимальное питание, ожирение, гестационный диабет, стрессы, инфекционно-воспалительные заболевания, а также употребление алкоголя и курение. Профессор И.Н. Захарова привела результаты масштабного наблюдения, включавшего потомков людей, переживших в 1944–1945 гг. в западной части Нидерландов «голодную зиму», спровоцированную введением фашистской Германией продовольственного эмбарго, когда матери этих детей потребляли всего 670 калорий в день. Данные о периоде голода и рационе питания были задокументированы и сохранились, благодаря чему удалось отследить лиц, которые были подвергнуты перинатальному воздействию этого голода, и оценить, связано ли внутриутробное воздействие голода с постоянными эпигенетическими различиями у людей.

Удалось проследить развитие 2 414 детей, родившихся в период с 1943 по 1947 г., и оценить состояние их здоровья в 1996 г. Молекулярный эпидемиолог Бастиан Хеймс из Лейдена провел генетический анализ потомков, переживших «голодную зиму», и обнаружил характерные особенности в модели метилирования ДНК, сохранившиеся даже через 60 лет. У 60 испытуемых, матери которых были беременны во время «голодной зимы», ген, кодирующий синтез инсулиноподобного фактора роста, имел значительно меньше прикрепленных метильных групп, чем у сестер и братьев, родившихся раньше или позже, т. е., по сути, это наследуется. Ученые установили, что последовательность ДНК наиболее уязвима во время митоза, что ген, кодирующий синтез ИФР, – один из наиболее характерных эпигенетически регулируемых локусов, ключевой фактор роста и развития человека и его метилирование остается стабильным на многие годы.

Данное наблюдение позволило выявить у потомков матерей, переживших «голодную зиму», повышенный

риск развития метаболического синдрома, диабета, артериальной гипертензии и шизофрении. Кроме того, смертность у них была выше на 10%. Поэтому доказано, что голод во время беременности и дефицит массы при рождении создают неблагоприятный прогноз после рождения, организм как бы вырабатывает стратегию подготовки к выживанию. Такое поколение, как правило, имеет маленький рост, ранний пубертат, изменения в гормональных осях, изменения в поведении, увеличение индекса резистентности к инсулину и склонность к накоплению жировой ткани, в большей мере реализую сахарный диабет. Безусловно, очень интересны опубликованные данные по связи эпигенетического программирования и грудного вскармливания. В данном наблюдении сравнивали группы детей, которые находились на грудном вскармливании до 5 мес. и на искусственном вскармливании. Был сделан вывод о более высокой стрессоустойчивости детей, питавшихся грудным молоком. У исследуемых измеряли реактивность кортизола в ответ на стресс, определяли процент метилирования ДНК в генах рецепторов к глюкокортикостероидам. Оказалось, что младенцы матерей в группе грудного вскармливания показали меньший процент метилирования ДНК, что было связано с пониженной реактивностью кортизола. Это еще раз доказывает огромное влияние эпигенетических факторов на развитие ребенка, и это влияние начинается именно во внутриутробный период.

Профессор напомнила, что мы живем в век неинфекционных эпидемий, когда отмечается рост онкологии, хронических легочных заболеваний, аллергии, ожирения, нарушения углеводного обмена, болезней сердца и сосудов. Цена этих хронических заболеваний – 63% всех смертей, и за 10 лет их распространенность увеличилась практически на 15%. Соответственно, и финансовые затраты на профилактику и лечение существенно возросли.

Конечно, не только генетика отвечает за риск развития ожирения, аллергии, некоторых видов онкологии, психических заболеваний, очень важно и эпигенетическое влияние. Например, известно, что прием фолиевой кислоты во время беременности и в период подготовки к беременности может повлиять на эпигенетику. Факторы внешней среды в конечном счете также могут менять активность генов, уменьшая вероятность реализации наследственных факторов. Существует целый ряд болезней, которые можно даже предупредить за счет правильного образа жизни и воспитания ребенка, особенно если мама уделяла внимание беременности и периоду подготовки к зачатию. Современная медицина даже предполагает применение новых препаратов для изменения эпигенетического пейзажа: ингибиторов метилтрансферазы ДНК, ингибиторов деацетилазы, но пока это только экспериментальные работы, далекие от внедрения в клиническую практику педиатров.

А вот такой важнейший эпигенетический фактор, как вскармливание ребенка первых месяцев жизни, мы,

безусловно, можем контролировать. Стимуляция продолжительного грудного вскармливания позволяет нивелировать некоторые неблагоприятные для здоровья ребенка факторы. Понятно, что эпигенетика – это не единственный механизм формирования здоровья, питание также оказывает долговременное воздействие на развитие и здоровье ребенка. Как дефицит, так и избыток микро- и макронутриентов может негативно влиять на будущее здоровье. Учитывая, что угроза XX в. – это ожирение, которое растет стремительными темпами, особенно среди детей, и, к сожалению, традиционные меры профилактики сегодня малоэффективны, актуален вопрос о пересмотре рекомендаций по питанию детей раннего возраста, и наши национальные программы – это попытка привести российские рекомендации в соответствие мировым тенденциям.

Известно, что геном – это совокупность генов, а эпигеном – это своего рода программное обеспечение, помогающее клеткам использовать свой генетический код, решая, какой ген и когда активировать, болеть или не болеть, когда запускать процесс старения и т. д. Поэтому практикующему педиатру необходимо учитывать наследственность, собирать анамнез о течении беременности, очень важно мониторить прибавки массы тела по центильным кривым, поддерживать длительное грудное вскармливание, понимать механизмы неблагоприятного метаболического программирования. В случае объективной необходимости следует очень ответственно подходить к выбору детской молочной смеси, не рекомендовать продукты, содержащие большое количество белка. Сегодня отмечается тенденция к снижению уровня белка коровьего молока в смесях, что инициировала и успешно реализует компания Nestle уже на протяжении многих лет.

Тему поддержала д.м.н., профессор **Елена Борисовна Храмова**, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», выступив с докладом «Может ли питание младенца изменить наследственный риск формирования ожирения?». Профессор подробно остановилась на механизмах метаболического программирования: питание определяет процессы пролиферации и дифференцирования клеток, формирования органов и систем и их функциональное состояние. Кроме того, питание контролирует экспрессию генов, влияет на активность ферментных систем, а в период внутриутробного развития и в первые годы жизни определяет вкусовые предпочтения человека на всю дальнейшую жизнь, и все это влияет на его здоровье и здоровье его будущего потомства. Особая роль отведена периоду, охватывающему первую 1000 дней жизни, когда закладываются основы здоровья или нездоровья не только ребенка, но и взрослого человека и последую-

щих поколений. Недооценка важности этого периода жизни оказывает влияние на все последующие поколения, поэтому мы сегодня фиксируем рост детского ожирения, аллергических и алиментарных заболеваний, на которые можно объективно повлиять. И начинать надо не с первого дня, не с момента зачатия, а еще с планирования беременности. И с точки зрения эпигенетических программ, которые могут иметь отношение к формированию ожирения, существует совершенно четкая связь между индексом массы тела (ИМТ) матери и отца и теми неблагоприятными событиями, которые могут иметь место у их потомства. Доказано, что высокий ИМТ у отца и матери будет способствовать развитию метаболических нарушений у их потомства. Чтобы исправить эту ситуацию или минимизировать риски, необходимо добиваться нормализации показателей веса у обоих родителей до наступления беременности. Множество исследований показывают связь между материнским ожирением и врожденными пороками развития у плода, среди которых – дефект нервной трубки, сердечно-сосудистые аномалии, волчья пасть, заячья губа и др. Также материнское ожирение ассоциировано и с акушерскими осложнениями, зачастую отражающимися на ребенке.

Профессор напомнила еще об одной серьезной проблеме современности – сахарном диабете. Избыточное отложение жира и инсулинорезистентность у детей, рожденных от матерей с ожирением, формируется еще внутриутробно. Данные исследований говорят о том, что патологическая гестационная прибавка в весе у матери тоже имеет неблагоприятные последствия в виде развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений у потомства. Необходимо понимать, что чем больше ИМТ женщины к моменту наступления бере-

менности, тем меньше килограмм она «имеет право» набрать за время гестации, чтобы снизить риск формирования метаболических нарушений у ее будущего ребенка.

Неслучайно в 2016 г. ВОЗ декларировала программу здорового питания матери, в которой обращено внимание на нормализацию массы тела женщины, определен допустимый гестационный набор массы тела и предусмотрена оптимизация массы тела в послеродовом периоде для устранения рисков для здоровья. Установлено, что женщина, которая избыточно прибавила в весе во время беременности, в 8 раз чаще реализует метаболиче-

ский синдром в последующие периоды своей жизни. А в отношении новорожденных и детей грудного возраста ВОЗ рекомендует продолжительное грудное вскармливание как самый мощный защитный эпигенетический фактор в этот период жизни.

Несмотря на то что все постулаты сформулированы и популяризированы, реалии современной жизни далеки



Елена Борисовна Храмова
Elena Borisovna Khramova

от оптимистичной картины. Профессор привела результаты исследования, проведенного в Тюменской области в 2016 г.: каждая вторая беременность была сопряжена с нарушением питания, с избытком веса и ожирением, с чрезмерной гестационной прибавкой массы тела. Каждый четвертый новорожденный от таких женщин имеет микро- или макросомию, а это независимый фактор риска метаболических нарушений в последующие периоды жизни.

Однако многочисленные исследования доказывают, что даже в постнатальный период возможно перепрограммирование благодаря сохранению продолжительного грудного вскармливания. Грудное молоко — это не просто продукт, удовлетворяющий нутритивные потребности ребенка, это тот субстрат, который способен влиять на состояние здоровья человека в долгосрочной перспективе. Чем дольше ребенок находится на грудном вскармливании, тем надежнее он защищен от ожирения, аллергии, онкологических, нейродегенеративных заболеваний в последующем и от всех тех неблагоприятных метаболических событий, которые имеют отношение к эпигенетическим программам и могут оказывать неблагоприятное влияние на все периоды жизни человека. Существует множество исследований, которые говорят о том, что набор массы тела у детей первых двух лет жизни напрямую зависит от того субстрата, которым ребенок вскармливается. Или это грудное вскармливание, или это продукты на основе молока животных, которые в зависимости от их состава могут напрямую способствовать формированию избыточной массы тела, что создает неадекватное метаболическое программирование, значимо влияющее на последующие события в жизни ребенка.

Конечно, оптимальной будет прибавка массы тела у детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании. В первый год жизни крайне важно еще и содержание белка в молочной смеси, которую ребенок получает вследствие недостатка или отсутствия грудного вскармливания. Именно молочный белок, и особенно в первом полугодии жизни, может приводить к увеличению массы тела в период младенчества и формировать риски ожирения на весь последующий жизненный путь. Поэтому продолжительное грудное вскармливание — главный фактор предотвращения риска ожирения, это наиболее совершенный вид материнской заботы о своем ребенке, закладывающий основы здоровья на долгие годы, в т. ч. и потому, что грудное молоко содержит небольшое количество белка, определяющее один из главных феноменов грудного вскармливания — торможение темпов роста. Профессор более подробно остановилась на торможении темпов роста, наблюдаемое у детей на грудном вскармливании в течение первого года жизни. Известно, что темпы роста и прибавки массы тела на первом году жизни снижаются от месяца к месяцу. За первый год жизни ребенок вырастает на 25 см, но процесс роста неравномерен: в течение первых трех месяцев он растет фактически со скоростью 40 см в год, потом примерно 28 см в год, а концу первого года со

скоростью 10–12 см в год. Установлено, что снижение прибавки в росте и в массе тела в течение первого года жизни совпадает со снижением концентрации белка в грудном молоке. Поэтому, когда идет речь о коровьем молоке или о молоке любого животного, понятно, что количество белка в таком молоке значительно выше, чем в грудном. Доношенному ребенку с точки зрения оптимального метаболического программирования на первом году жизни не нужна высокая концентрация белка, не нужна высокая скорость роста и набор массы тела, а все эти вещи взаимосвязаны: избыточное потребление белка на первом году жизни увеличивает концентрацию в крови ребенка инсулиноподобного фактора роста, что ведет к избыточной прибавке массы тела и формированию риска развития ожирения в более старшем возрасте.

Концентрация ИФР у ребенка после двух лет жизни приобретает зависимость от соматотропного гормона роста (СТГ), а в первые два года жизни она зависит от характера питания, количества и качества поступившего белка. Скорость прибавки массы тела у детей, как правило, выше, если ребенок находится на искусственном вскармливании. Необходимо помнить, что у детей с максимально высокой скоростью роста на первом году жизни риск ожирения в 6 лет, в подростковом возрасте и в последующие периоды жизни значимо возрастает. Это дети, которые имеют иное «химическое» созревание, которые реализуют иные метаболические программы, нежели дети, находящиеся на грудном вскармливании, особенно в течение первого года жизни. В России нет исследований, точно демонстрирующих связь между характером питания на первом году жизни и отдаленными последствиями. Однако есть результаты европейского исследования по детскому ожирению, которые демонстрируют различные показатели ИМТ в течение 24 мес. с рождения у детей, находящихся на грудном вскармливании, на вскармливании молочной смесью с высоким содержанием белка и смесью со сниженным содержанием белка (12 г/л NAN[®]OPTIPRO[®] 1, Nestle): вскармливание детей смесью NAN[®]OPTIPRO[®] 1 приводило к меньшим прибавкам массы тела и ИМТ в сравнении с детьми, получавшими смесь с высоким содержанием белка, и приближалось к показателям физического развития детей на грудном вскармливании. Конечно, не только количество белка в составе молочной смеси имеет значение для развития ребенка и набора массы тела. Необходимо учитывать и тот факт, что белок грудного молока и белок молока животного происхождения значительно отличаются по своему составу, что четко представлено по казеиновой и сывороточной фракциям — в грудном молоке соотношение сывороточных белков и казеина составляет 70/30, а в коровьем — 20/80. К тому же в коровьем молоке содержится большое количество аминокислот с разветвленной цепью: валина, лейцина, изолейцина, которые обладают максимальным эффектом стимуляции секреции инсулина и ИФР. Избыточное количество этих аминокислот в рационе ребенка будет способствовать реализации неблагоприятных метаболических программ: ускоренного роста

и прибавки массы тела, раннего и избыточного созревания адипоцитов, и в итоге формирования риска развития ожирения и метаболического синдрома. Современные исследования подтверждают различную концентрацию этих аминокислот в сыворотке крови ребенка в зависимости от характера вскармливания, и самая высокая концентрация, в частности по лейцину, как раз в сыворотке крови тех детей, которые получают молочные смеси с высокой концентрацией белка.

Сегодня нутрициологи утверждают, что именно количество и качество белка в продукте, который получает ребенок первого года жизни, являются основой формирования тех правильных или неправильных метаболических программ, которые окажут влияние на все последующие периоды жизни. Поэтому при невозможности сохранить грудное вскармливание огромное внимание следует уделять выбору молочной смеси. При наличии таких факторов риска, как ожирение матери, патологически высокая гестационная прибавка массы тела, родоразрешение путем кесарева сечения, невозможность грудного вскармливания, формирующих с высокой вероятностью неадекватные метаболические программы, следует выбирать смесь со сниженным содержанием белка. Это поможет снизить риски неблагоприятного метаболического программирования.

Профессор напомнила, что с целью снижения концентрации белка в смеси и изменения его свойств компания Nestle путем удаления особой фракции – казеин-гликомакропептида, которая несет в себе высокое содержание инсулиногенных аминокислот с разветвленной цепью, создала уникальный белок *OPTIPRO®*. Этот белок был создан около 15 лет назад, и сегодня доказано, что он обладает уникальными возможностями с точки зрения профилактики метаболических нарушений у детей, лишенных грудного молока, в последующие периоды жизни благодаря оптимизированному аминокислотному профилю.

Необходимо, конечно, соблюдать и правила введения прикорма, но даже нарушение этих правил у детей, находящихся на грудном вскармливании, имеет меньшие метаболические последствия, чем у детей, вскармливаемых смесями.

Подводя итог, профессор Е.Б. Храмова подчеркнула, что содержание белка в пище младенцев является одним из значимых факторов: избыточное употребление белка определяет высокое содержание инсулиногенных аминокислот, а это прямой путь к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, это создает предпосылки для увеличения ИМТ и формирования детского ожирения, которое сохранится в подростковом и более зрелом возрасте, способствуя всем остальным метаболическим заболеваниям. Поэтому если в питании ребен-



Сергей Евгеньевич Украинцев
Sergey Evgen'evich Ukraintsev

ка используется смесь, то содержание белка в ней должно составлять 12 г/л, поскольку именно такое количество белка максимально приближено к его содержанию в грудном молоке. При этом следует обращать внимание на качество (аминокислотный профиль) белкового компонента смеси и наличие клинических доказательств адекватности белкового компонента смеси в обеспечении оптимальных темпов роста грудного ребенка. Всем этим параметрам соответствует детская молочная смесь NAN®OPTIPRO® 1 с содержанием белка 12,4 г/л.

Завершил симпозиум докладом на тему «Может ли питание младенца изменить наследственный риск формирования аллергии?» медицинский директор департамента детского питания ООО «Нестле Россия» **Сергей Евгеньевич Украинцев**. Проблема аллергии у детей очень актуальна. Показатели ее распространенности сегодня практически не отличаются в развивающихся и развитых странах. Таким образом, «гигиеническая» гипотеза не объясняет рост числа аллергических заболеваний у детей, это результат многофакторного воздействия. В 2011 г. распространенность аллергических заболеваний достигла масштабов эпидемии, причем известный австралийский аллерголог Сьюзан Прескотт утверждает, что растет число детей именно с пищевой аллергией, т. е. спектр аллергических заболеваний меняется. Кроме того, дети больше не «перерастают» молочную аллергию и аллергию к белкам куриного яйца, она сохраняется у них в более зрелом возрасте. Пищевая аллергия относится к числу наиболее быстрорастущих хронических неинфекционных заболеваний у детей, когда можно достичь только стойкой ремиссии, но излечить ребенка очень сложно. Поэтому важно предупреждать ее развитие.

Частота атопического дерматита за последние 20 лет увеличилась в 2–3 раза, однако точные цифры установить сложно. Критерии, по которым собираются данные о частоте и распространенности аллергических заболеваний, могут различаться, и это, безусловно, влияет на цифры статистики. Для предупреждения аллергии нет ничего лучшего, чем первичная профилактика, не допускающая развития первых симптомов. Поэтому ни в коем случае не должно быть слепого подбора смеси ребенку в случае обоснованного перевода на смешанное или искусственное вскармливание. Такая практика может приводить к появлению первых проявлений аллергии к белкам коровьего молока, когда доктор уже обязан назначить ребенку лечебный гидролизат.

Данные последних исследований демонстрируют рост аллергической патологии у детей в Германии, Австрии, Великобритании и других странах. Профессор Сьюзан Прескотт два года назад опубликовала данные обследования европейских школьников, по данным

которого выяснилось, что около 10% детей школьного возраста имеют подтвержденную сенсибилизацию к пищевым аллергенам.

Сложность диагностики пищевой аллергии у детей на современном этапе заключается в том, что далеко не всегда она проявляется только atopическим дерматитом, но и респираторными симптомами и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Конечно, нельзя исключать роль наследственной предрасположенности к развитию аллергии, однако данные исследований по близнецам указывают на то, что монозиготные и дизиготные близнецы имеют разную частоту реализации наследственной предрасположенности к аллергии: например, заболеваемость бронхиальной астмой даже у монозиготных близнецов составляет 40–50%, а не 100%, хотя у них совершенно идентичный геном. У дизиготных близнецов эти показатели еще меньше, что свидетельствует о важной роли факторов внешней среды в реализации наследственной предрасположенности. Для определения группы риска по развитию аллергии мы собираем аллергологический анамнез родителей, т. к. считается, что в группу риска входят дети, у которых хотя бы один из родителей имел или имеет аллергию – в таком случае, когда риск развития аллергии у них равен 50–60%, а иногда, в случае наличия аллергической патологии у обоих родителей, до 80%, и именно на этих детей стоит обратить внимание. Однако у детей, родители которых не имели аллергии, гораздо реже проявлялся аллергический ринит, но показатели развития atopического дерматита были сравнимы с детьми из группы с установленной наследственной предрасположенностью к развитию аллергии. Это еще раз доказывает, что каждый ребенок находится в зоне риска по развитию аллергии, и об этом надо помнить при переводе ребенка на смешанное или искусственное вскармливание.

Докладчик еще раз указал на ведущую роль генетики и эпигенетики в развитии аллергии у детей, подчеркнув, что генетическая предрасположенность к аллергии доказана, но активность генов и их способность реализовать аллергический фенотип ребенка зависит от огромного количества факторов: особенностей внутриутробного развития, получал ли ребенок грудное молоко, получал ли на ранних этапах развития необоснованный докорм смесью и т. д. Все эти факторы влияют на развитие иммунного ответа, а именно на формирование толерантности к пищевым антигенам, и в первую очередь к белкам коровьего молока, т. к. это первый и главный аллерген в жизни малыша, который не получает грудное молоко. Стоит подчеркнуть, что у большинства детей формирование толерантности – это естественный процесс, именно поэтому не все дети страдают аллергией. Иммунологическая толерантность – это состояние организма, при котором иммунная система устойчиво воспринимает чужеродный антиген как собственный и не реагирует на него аллергическим воспалением. Это – активный процесс обучения иммунной системы, который реализуется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), где происходит в т. ч. и встреча аллергенов пищи с

иммунной системой. И именно в ЖКТ иммунная система настроена на формирование толерантности, поэтому первичная профилактика аллергии определенно возможна и наиболее эффективна на уровне ЖКТ, в котором сосредоточено более 70% всех иммунокомпетентных клеток – больше чем в тимусе, селезенке и костном мозге, вместе взятых. Иммунологическая функция желудочно-кишечного тракта представляет собой многоуровневую систему. Первая линия обороны – это бактерии, чрезвычайно многообразная и сложно устроенная кишечная микробиота, отделенная от эпителиоцитов слоем слизи, в котором есть антимикробные факторы. При этом бактерии не расположены непосредственно на эпителиоцитах, а отделены от них для предотвращения чрезмерного контакта с иммунной системой. Вторая линия – эпителиальный слой с его барьерной функцией и межэпителиальными лимфоцитами, третья – иммунологические структуры подслизистого слоя и нейроэндокринная система, которая тоже работает совместно с иммунными клетками кишечника. Вся эта система выстраивается начиная с внутриутробного периода жизни ребенка, чтобы к рождению доношенного ребенка все работало как слаженный механизм, осуществляющий, с одной стороны, эффективную защиту, а с другой – формирование иммунологической толерантности.

Кишечная микробиота чрезвычайно важна для формирования иммунного ответа у ребенка. Отдельные представители микробиоты особенно значимы для успешного формирования толерантности: это бактероиды и комменсальные бактерии, прежде всего бифидобактерии. Следует обратить внимание на то, что грудное молоко содержит большое количество не только необходимых для ребенка бактерий, но и олигосахаридов, которые селективно способствуют развитию кишечника ребенка, поддерживая размножение благоприятных бактерий, что вносит существенный вклад в успешное формирование толерантности у детей на грудном вскармливании.

Кроме того, грудное молоко содержит аллергены из диеты матери, в т. ч. бета-лактоглобулин коровьего молока, но их количество в случае рационального питания кормящей женщины невелико и достаточно для успешного формирования толерантности к белкам коровьего молока. А вот если мама верит в то, что количество выпитого ею коровьего молока напрямую транслируется в количество молока грудного, то возникнет проблема, т. к. слишком много чужеродных белков будет поступать в грудное молоко, что может привести к появлению симптомов аллергии у ребенка, формируя у мамы ложное впечатление о том, что ребенок не переносит само грудное молоко, хотя в реальности проблема состоит в том, что мама пьет необоснованно много коровьего молока. Это подтверждают данные исследования, демонстрирующие изменение концентрации бета-глобулина коровьего молока в грудном молоке после того, как мама выпивала 240 мл молока однократно. Максимальная концентрация бета-лактоглобулина достигалась к третьему дню и выявлялась в грудном молоке в течение 14 дней. Однако очень низкие дозы, которые поступали в

кишечник ребенка при таком небольшом объеме потребляемого мамой коровьего молока, скорее, будут способствовать формированию толерантности. Это говорит о необходимости формирования разнообразия диеты кормящей женщины при ограничении потребления высокоаллергенных продуктов. С.Е. Украинцев привел данные метаанализа по эффективности грудного вскармливания в снижении риска развития у ребенка atopического дерматита, а также симптомов респираторной аллергии и повторных эпизодов бронхиальной обструкции. Данные метаанализа четко демонстрируют – чем дольше ребенок находится на исключительно грудном вскармливании, тем ниже частота аллергической патологии в дальнейшем.

На грудном вскармливании формирование толерантности происходит естественным путем. Но если существует объективная необходимость в докорме ребенка смесью, то возникает большая проблема, т. к. доказано, что докорм стандартной смесью (на основе цельных белков коровьего молока) в первые 24 часа жизни увеличивает риск развития аллергии в 7 раз, а если ребенок рожден путем кесарева сечения, то этот риск возрастает почти в 12 раз. Проблема состоит в том, что первые проявления пищевой аллергии после докорма ребенка смесью чаще всего начинаются не в родильном доме, а уже после выписки, поэтому неонатологам нужно помнить о необходимости ответственного подхода к выбору и назначению ребенку первой смеси.

Существует мнение, что дети «перерастают» молочную аллергию, однако отметим, что около 50% детей с аллергией на белок коровьего молока к школьному возрасту все еще имеют ее симптомы, и надеяться, что у детей после 12 мес. аллергия пройдет, не стоит, что еще больше актуализирует необходимость научно обоснованного подхода к выбору первой молочной смеси для ребенка. В идеале такая смесь должна не только снижать риск развития аллергии, но и способствовать эффективному становлению толерантности к белкам коровьего молока.

Работа по созданию такой смеси начиналась в научно-исследовательском центре компании Nestle с определения фрагментов (эпитопов) белковых молекул коровьего молока, ответственных за развитие аллергии, а также тех из них, которые помогают формировать иммунологическую толерантность. Были идентифицированы эпитопы, которые потенциально могут способствовать развитию аллергии, именно их нужно было разрушить в процессе гидролиза для снижения риска развития аллергии. Были также идентифицированы так называемые толерогенные эпитопы, которые нужно было максимально сохранить, поскольку контакт иммунной системы с этими фрагментами белковой молекулы, по данным исследований на лабораторных животных, способствовал формированию толерантности.

Ушли годы на подбор степени гидролиза, разных ферментов, времени экспозиции и температурной обработки, чтобы получить частично гидролизированный белок с максимальным сохранением в нем толероген-

ных эпитопов, и такой белок стал основой первой в мире смеси для профилактики аллергии NAN® Гипоаллергенный. Однако необходимо было проанализировать, «работает» ли эта смесь. Такая возможность предоставлялась благодаря исследованию, инициированному немецким правительством. Целью работы было изучение влияния разных видов вскармливания детей в течение первых 4 мес. жизни на риск развития аллергии в более старшем возрасте. Получившее название GINI (The **G**erman **I**nfant **N**utritional **I**ntervention Study), это исследование было и остается самым масштабным в изучении роли питания детей первых месяцев жизни в профилактике аллергии.

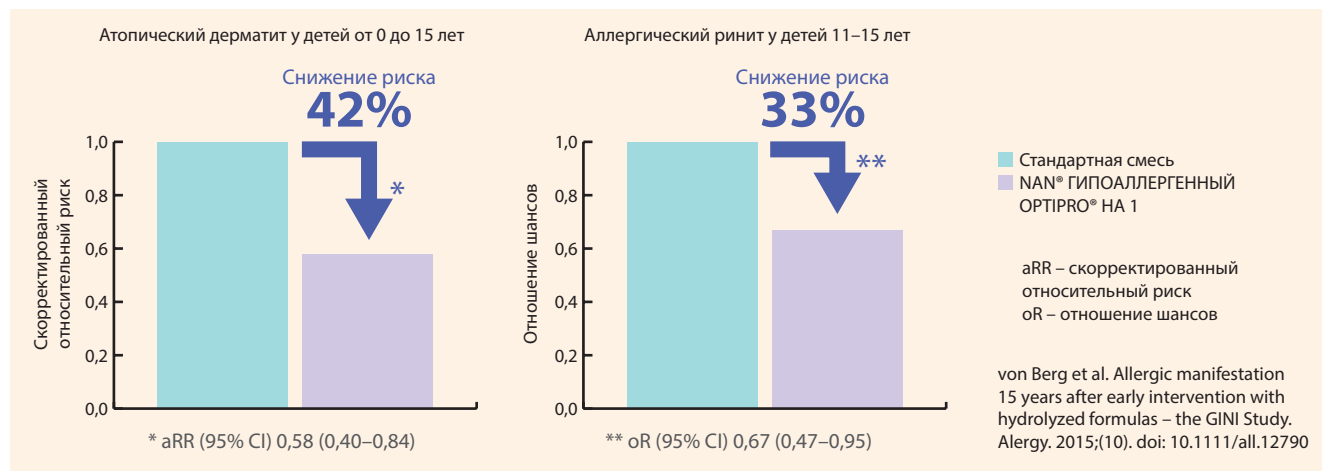
Сергей Евгеньевич представил результаты 1, 3, 6, 10 и 15-го года наблюдения за детьми, принимавшими участие в исследовании. Во все периоды проявления atopического дерматита у детей, получавших смесь NAN® Гипоаллергенный 1, были значительно ниже в сравнении с детьми, которые получали стандартную детскую молочную смесь: риск развития atopического дерматита в группе детей, получавших NAN® Гипоаллергенный 1 к концу первого года жизни, снижался на 46%, через 3 года – на 42%, через 6 лет – на 36%, через 10 лет – на 33% и через 15 лет – на 42%. Результаты 15-летнего наблюдения продемонстрировали также эффект в отношении снижения риска аллергического ринита у детей, 15 лет назад получавших смесь NAN® Гипоаллергенный, что позволяет говорить о возможности значимого снижения риска развития аллергии у детей, лишенных грудного молока, при правильно подобранной смеси для вскармливания (рис. 1).

Следует отметить, что данный профилактический подход эффективен для всех детей, находящихся на искусственном вскармливании (а не только детей из группы риска по развитию аллергии), что подтверждают результаты исследования, проведенного в 2016 г. в Китае, включавшего 1 773 ребенка, находившегося на естественном и искусственном вскармливании. Дети были разделены на три группы: первую группу детей кормили грудным молоком, вторую – смесью NAN® Гипоаллергенный 1, третью – стандартной детской молочной смесью на основе цельного коровьего молока. В 12 мес. проанализировали частоту возникновения atopического дерматита во всех группах: частота данной патологии в 1-й и 2-й группах была сравнима, при этом значительно ниже, чем в 3-й группе (рис. 2).

Это подтверждает целесообразность назначения профилактического гидролизата в общей популяции детей, находящихся на искусственном вскармливании, если эффективность такого гидролизата доказана. И сегодня большинство специалистов склоняются к тому, что для этого есть основания, особенно если речь идет о первом назначении смеси ребенку в роддоме или после выписки. Это важно и в том случае, когда грудного молока мало и необходим временный докорм, пока лактация не восстановится. В таких ситуациях необходимо минимизировать риски и, конечно, назначать профилактический гидролизат с доказанной профилактической эффективностью.

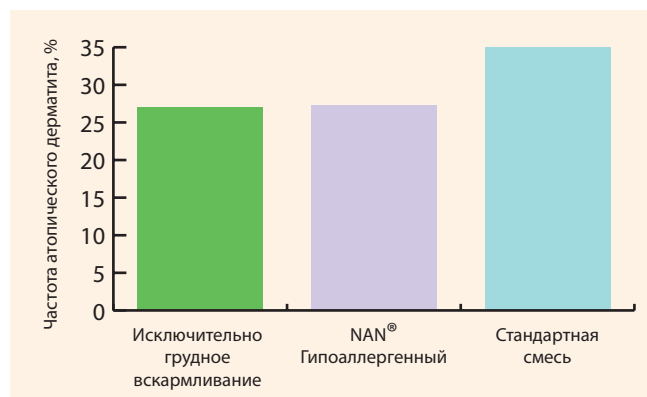
● **Рисунок 1.** Снижение риска развития atopического дерматита и аллергического ринита через 15 лет у детей, получавших в первые 4 мес. жизни смесь NAN® ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ OPTIPRO® HA 1

● **Figure 1.** Decrease in the risk of atopic dermatitis and allergic rhinitis after 15 years in children who received a formula NAN® HYPOALLERGENIC OPTIPRO® HA 1 in the first 4 months of life



● **Рисунок 2.** Частота atopического дерматита к возрасту 12 месяцев у детей, получавших разные виды вскармливания

● **Figure 2.** Frequency of atopic dermatitis by age. 12 months in children who received different types of feeding



«Профилактических» гидролизатов очень много: в России зарегистрировано большое количество различных брендов детского питания и разобраться в обилии разных смесей бывает очень сложно, хотя принцип прост – необходимо выбирать те смеси, клиническая эффективность которых доказана в многолетних исследованиях.

Завершая выступление, докладчик еще обратил внимание на уникальные преимущества грудного вскармливания, которое позволяет избежать огромного количества проблем со здоровьем ребенка. Но в случаях, когда грудное вскармливание невозможно или ограничено в объеме, необходимо максимально минимизировать риски, отдавая предпочтение при выборе смеси тем из них, которые обладают дополнительными функциональными преимуществами, доказанными в ходе клинических исследований. MC

Подготовила Юлия Чередниченко

К вопросу поддержки грудного вскармливания: от теории к практике

Е.И. Каширская, e-mail: kmn2001@mail.ru

О.П. Каменева, e-mail: kamenevaop@mail.ru

Н.И. Черемина, e-mail: 5506316@rambler.ru

Э.З. Полянина✉, ORCID: 000-0001-6150-944X, e-mail: polyanina.ez@mail.ru

Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Поддержка грудного вскармливания является важной задачей педиатрической службы. Высокая осведомленность женского населения о значимости грудного вскармливания в будущем способствует формированию у женщин доминанты лактации. Изучен уровень информированности в вопросах поддержки и восстановления грудного вскармливания (релактации) в мотивированной женской аудитории. Проанализирована готовность женщин к применению дополнительной системы кормления, имитирующей грудное вскармливание, с целью увеличения лактации и релактации. Исследование проведено по итогам анкетирования 100 девушек – студенток медицинского университета, 56 врачей-педиатров курса повышения квалификации, а также 56 родильниц на 2–5-е сутки после родов. Предварительно студенты на высоком научно-практическом уровне были информированы о недостатках искусственного питания и преимуществах грудного вскармливания, в том числе с позиций современных научных исследований компонентов грудного молока как живой ткани. Анкетированию врачей предшествовало практическое занятие и прослушивание лекции по вопросам поддержки грудного вскармливания и возможных способах релактации. Участие всех респондентов в исследовании было исключительно добровольным. В студенческой и врачебной медицинской среде выявлено превалирование факта информированности в формировании высокой приверженности грудному вскармливанию. В отличие от этого в группе родильниц с высоким уровнем доминанты лактации однократное информирование о релактации и применении дополнительной системы кормления Medela SNS не позволяло достичь желаемых показателей мотивации сохранения кормления грудью.

Ключевые слова: грудное вскармливание, релактация, доминанта лактации, дополнительная система кормления

Для цитирования: Каширская Е.И., Каменева О.П., Черемина Н.И., Полянина Э.З. К вопросу поддержки грудного вскармливания: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2020;(1):24-29. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-24-29.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

To the issue of breastfeeding support: from theory to practice

Elena I. Kashirskaya, e-mail: kmn2001@mail.ru

Olga R. Kameneva, e-mail: kamenevaop@mail.ru

Nataliya I. Cheremina, e-mail: 5506316@rambler.ru

Ella Z. Polyanina✉, ORCID 0000-0001-6150-944X, e-mail: polyanina.ez@mail.ru

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Breastfeeding support is an important task of paediatric care. The high awareness of the female population about the importance of breastfeeding contributes to the formation of lactation dominant among women in the future. The level of information in support and recovery of breastfeeding (relaktation) in a motivated female audience has been studied. The readiness of women to use the additional feeding system, which simulates breastfeeding, to increase lactation and relation has been analysed. The study was conducted on the basis of the questionnaire results of 100 female students of the medical university, 56 paediatricians of the advanced training course, as well as 56 maternity women on 2–5 days after childbirth. Previously, students at a high scientific and practical level were informed about the disadvantages of artificial nutrition and the benefits of breastfeeding, including from the perspective of modern scientific research into the components of breast milk as living tissue. The doctors' questionnaire was preceded by a practical lesson and a lecture on breastfeeding support and possible ways of relation. The participation of all the respondents in the study was exclusively voluntary. In the student and medical environment, the prevalence of awareness in the formation of a high commitment to breastfeeding has been revealed. In contrast, in a group of maternity women with a high level of lactation dominant, a single notification of relacement and the application of an additional Medela SNS feeding system did not achieve the desired indicators of motivation for breast feeding.

Keywords: breastfeeding, relaxation, lactation dominant, additional feeding system

For citation: Kashirskaya E.I., Kameneva O.P., Cheremina N.I., Polyanina E.Z. To the issue of breastfeeding support: from theory to practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):24-29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-24-29.

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

ВВЕДЕНИЕ

С древних времен на всех континентах и во всех этносах отдавалось предпочтение длительному грудному вскармливанию младенцев. Природно-климатические условия, политический и социальный строй, религиозные убеждения, культурные и бытовые особенности нации – все отражалось на традициях грудного вскармливания [1, 2]. Старейшая медицинская рукопись Папирус Эберса (ок. 1550 г. до н.э.) содержит рекомендации по грудному вскармливанию. Для увеличения лактации в древнем манускрипте рекомендован к приему состав из костей меч-рыбы и масла, а также рецепт с применением хлеба и мака. Недостаточная лактация была частой проблемой в Древнем Египте, которая решалась путем привлечения кормилиц до 6 месяцев жизни младенца, далее использовалось коровье молоко. В Древнем Израиле дети считались благословением, грудное вскармливание воспринималось в качестве религиозного долга каждой женщины, а в Талмуде предписывалось кормить грудью детей до трех лет. Рекомендации по грудному вскармливанию можно встретить в дошедшем до нас законе вавилонского царя Хаммурапи 1728–1686 гг. до н.э., трудах Гиппократов, датированных 460–370 гг. до н.э., Авиценны (ок. 980–1037 гг.). В Священном Коране (2, 14 и 46 Суры) упоминается о важности грудного вскармливания и предписывается кормить своего ребенка грудью не менее двух лет [1].

Россия также испокон веков была страной с устойчивыми традициями грудного вскармливания. Исторически лучшим продуктом питания ребенка считалось женское молоко. Часто кормление ребенка грудью не ограничивалось первым годом жизни. В самые трудные, голодные времена грудное молоко зачастую становилось единственной пищей для ребенка, позволявшей ему выжить. Вместе с тем женская наблюдательность отмечала, что кормление препятствует новому зачатию, и данный факт быстро был взят на вооружение женщинами [2, 3].

В XVIII–XIX вв. в высших кругах общества как в Европе, так и в России хорошим тоном считалось наличие у ребенка кормилицы. В случае отсутствия грудного молока у матери наличие кормилицы было обязательным. С развитием медицины, появлением трудов по акушерству, повивальному делу и первых работ по педиатрической практике возник большой научный интерес к грудному вскармливанию, а мода брать кормилиц подверглась большому неприятию во врачебной среде. Так, в 1888 г. Н.Ф. Миллер в своем труде «Женское молоко и выбор кормилиц», наравне с описанием анатомии, физиологии молочной железы, состава грудного молока, уделял внимание «кормиличному промыслу и практическим способам исследования молока при выборе кормилиц». При этом автор отмечал, что «...всякая мать обязана кормить сама, она должна помнить, что ее молоко не заменит никакая кормилица...». Многие отечественные педиатры, придерживаясь мнения, что истинной агалактии не существует, утверждали, что терпением и настойчивостью можно добиться увеличения секреции молока и вскарм-

ливать ребенка грудью достаточно долго [4]. Традиционно данные призывы находили отклик в материнских и общественных кругах нашей страны. В послереволюционной России, по данным Г.Н. Сперанского, 98,1% младенцев находились на грудном вскармливании и только 1,9% детей первого года жизни были искусственниками. Со временем ситуация начала меняться не в лучшую сторону. В предвоенные годы и годы Великой Отечественной войны произошло снижение показателей грудного вскармливания: только 85–90% детей первого года жизни вскармливались грудью матери. Выдающийся советский медик, главный педиатр блокадного Ленинграда А.Ф. Тур в 1973 г. в статье «О некоторых вопросах в питании здоровых детей первого года жизни» с сожалением писал о сокращении сроков лактации и распространенности грудного вскармливания. При этом одной из главных причин этого явления Александр Федорович называл недостаточную борьбу врачей за длительное вскармливание [5, 6].

Развитие индустрии искусственного питания и соответствующие установки социума, наперекор настроениям медицинского сообщества, внесли свою отрицательную лепту в систему поддержки грудного вскармливания и оказали значительное влияние на взгляды матерей. Объемы выпускаемых продуктов детского питания увеличились в разы и в денежном эквиваленте достигли миллиардных цифр. При этом Россия заняла 4-е место в мире по реализации искусственных смесей [6]. Результатом этих процессов стало снижение к 1995 г. числа детей, находившихся на грудном вскармливании. По данным Федеральной службы государственной статистики, в возрасте от 3 до 6 месяцев этот показатель снизился до 45,1%, а в возрасте от 6 месяцев до года – до 32,5% от числа детей, достигших в отчетном году возраста одного года¹. Средняя продолжительность грудного вскармливания в крупных городах России к началу XXI в. составила только 3,4–4,2 месяца [6, 7]. В подобных обстоятельствах понадобились новые весомые доводы в пользу грудного вскармливания. Российские педиатры – профессор И.М. Воронцов и профессор Е.М. Фатеева в конце 90-х гг. высказали следующее мнение: «В наши дни искусственное вскармливание уже не представляется обязательной и неизбежной жизненной драмой и реальным ухудшением качества жизни, но вскармливание грудью дает каждому человеку ряд весомых, новых или дополнительных возможностей на достижение таланта и обретение счастья. Поэтому поддержка грудного вскармливания – важная часть и мировоззрения, и практики каждого врача» [8].

С тех пор по настоящее время, несмотря на действующую национальную программу оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, показатели грудного вскармливания детей первого года жизни изменились незначительно. В 2017 г. они составили 43,2% детей в возрасте от 3 до 6 месяцев

¹ Грудное вскармливание детей первого года жизни. Здравоохранение в России 2007 г. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://www.gks.ru/bgd/regl/B07_34/IssWWW.exe/Stg/d01/02-52.htm.

и 40,4% детей в возрасте от 6 месяцев до года от числа детей, достигших в отчетном году возраста 1 года². Вместе с тем по результатам исследований в Республике Татарстан изначально, с рождения, 95% детей находятся на грудном вскармливании, однако с возрастом происходит постепенный переход на искусственное кормление, и в итоге к достижению возраста 1 года 75% детей переводятся на искусственное вскармливание [6]. По данным пресс-центра Министерства здравоохранения Астраханской области, в 2018 г. 89,66% детей первого года получали грудное молоко, из них 26,03% – это дети 3–6 месяцев жизни и 63,63% – малыши до года³.

Сегодня разработки в области поддержки грудного вскармливания динамично развиваются. В данной сфере проводятся масштабные научные исследования, рассматриваются новые возможные варианты поддержки естественного вскармливания. Примерами инновационного решения проблемы поддержки лактации являются разработанные с учетом последних научных исследований такие приспособления, как сматсоска Calma, мягкая ложечка SoftCup, поильник, дополнительная система кормления Medela SNS.

Однако масштабная пропаганда грудного вскармливания и получение многими акушерскими стационарами титула «Больница, доброжелательная к ребенку» не привели к ожидаемому эффекту увеличения продолжительности лактации. Многие ученые связывают данный факт с недостаточным уровнем информированности и отсутствием психологического настроя (доминанты лактации) у матерей [10]. Врачебная практика, в том числе личный опыт работы авторов статьи, указывает на бытующие в среде кормящих женщин доводы в пользу искусственного вскармливания. При появлении первых незначительных проблем женщины быстро приходят к мнению, что вскармливание ребенка искусственной смесью – это удобная, нетрудозатратная процедура. Смесью не нужно варить, достаточно развести водой, имеются еще более удобные в применении готовые жидкие стерильные смеси. Единственным недостатком искусственного вскармливания, по мнению многих матерей, является относительно высокая стоимость смеси.

Действительно, использование искусственной смеси значительно облегчает быт женщины и делает ее жизнь более разнообразной, она получает возможность работать, проводить больше времени вне дома и без ребенка. Другими словами, искусственное вскармливание предоставляет женщине долгожданную личную свободу. Что же врачи-акушеры и педиатры могут противопоставить столь значимому доводу? Ответ очевиден: необходима грамотная пропаганда преимуществ грудного вскармливания для матери и ее ребенка с целью формирования устойчивой доминанты лактации.

В деле сохранения грудного кормления, кроме желания женщины, нужны необыкновенное терпение и настойчивость, поддержка семьи. Борьба за релактацию требует моральных и физических затрат. Даже при использовании современных способов и инновационных моделей молокоотсосов для поддержки и восстановления грудного вскармливания – это большой труд. Эксперты ВОЗ и ЮНИСЕФ в рекомендациях по грудному вскармливанию предупреждают, что данный метод релактации вполне осуществим и реален, но потребует большого желания и усилий со стороны матери и близких [7, 10, 11]. Для возобновления лактации необходима стимуляция молочной железы сосанием ребенка, на фоне чего происходит выработка пролактина, гиперплазия железистой ткани молочной железы, что увеличивает синтез и секрецию материнского молока. Кроме того, успех данной методики будет зависеть от своевременного контроля ситуации педиатром и обеспечения должного ухода за ребенком со стороны матери.

Таким образом, большое желание матери кормить своего ребенка грудным молоком, подкрепленное достаточным уровнем информированности для выработки доминанты лактации, позволяет достичь высокой приверженности в вопросах кормления грудью. Было бы логично предположить, что высокая приверженность должна наблюдаться у женщин в медицинской врачебной среде (в связи с достаточной информированностью) и у родильниц (в связи с высоким уровнем послеродовой мотивации).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования явилось изучение уровня осведомленности в вопросах поддержки и восстановления грудного вскармливания (релактации), а также готовность к использованию в этих целях дополнительной системы кормления в женской студенческой среде, среди родильниц и врачей-педиатров курса повышения квалификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 100 девушек-студенток 4-го курса ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», обучавшихся по специальности «Лечебное дело», 56 родильниц, находившихся под наблюдением в ГБУЗ АО «Клинический родильный дом» г. Астрахани и 56 участковых врачей-педиатров, обучавшихся на факультете последипломного образования. Анкетирование студенток по вопросам релактации проводилось через 2 месяца после практических занятий и прослушанной лекции, посвященных особенностям и методам поддержки грудного вскармливания. Наравне с другими методами поддержки и восстановления лактации студенты были проинформированы о строении и возможностях применения дополнительной системы кормления (SNS). Дополнительная система кормления (SNS) состоит из емкости для искусственной смеси и двух мягких проводников, один из которых подводится к соску

² Грудное вскармливание детей первого года жизни. Здравоохранение в России 2007 г. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://www.gks.ru/bgd/regl/B07_34/IssWWW.exe/Stg/d01/02-52.htm.

³ Материалы официального сайта Министерства здравоохранения Астраханской области. Режим доступа: <https://minzdravao.ru/site-page/kollegii>.

матери и дается ребенку во время кормления грудью. Система используется как при недостаточной лактации, так и для релактации, при этом активная стимуляция груди матери в процессе сосания приводит к увеличению выработки молока. Таким образом, был исключен факт неосведомленности о методах восстановления и увеличения лактации, в том числе о возможностях дополнительной системы кормления.

Анкетирование родильниц проводилось на 2–5-е сутки после родов. Во внимание принимались такие показатели, как возраст женщины, семейное положение, материальный достаток, паритет беременности и родов. Женщины располагали базовыми знаниями по вопросам грудного вскармливания, полученными на занятиях в женских консультациях, родильном доме, а также на дополнительных платных курсах. Следует отметить, что после предварительного анкетирования с женщинами в родильном доме проводилась информационная работа в отношении дополнительной системы кормления (SNS). В предварительном анкетировании приняли участие 33 родильницы, в последующем опросе, непосредственно направленном на выяснение приверженности использования SNS, еще 23 пациентки послеродового отделения.

Анкетирование врачей-педиатров было проведено перед началом цикла повышения квалификации и в последний день занятий. Лекция по грудному вскармливанию и различным способам релактации была прочитана в середине цикла.

В работе использовался метод анкетирования, участие всех респондентов было исключительно добровольным, полученные данные были обработаны с помощью программы StatSoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достаточно полное информирование по вопросам грудного вскармливания и релактации, наличие неоконченного высшего медицинского образования, 13% студенток на вопрос «Известны ли вам способы поддержки и возвращения грудного вскармливания?» ответили отрицательно. Соответственно, 87% (87 девушек) пояснили, что знакомы со способом восстановления и увеличения лактации, в том числе при помощи дополнительной системы кормления. Как может показаться на первый взгляд, данный уровень информированности является достаточно высоким. Однако следует отметить, что данные преподносились подготовленной аудитории, владеющей базовыми биологическими и медицинскими знаниями. Предварительно на высоком научно-практическом уровне студенты были информированы о недостатках искусственного питания и преимуществах грудного вскармливания, в том числе с позиций современных научных исследований компонентов грудного молока как живой ткани [1, 12]. Дополнительно было сообщено о возможностях и методике применения системы кормления SNS. Исходя из вышеизложенного, авторы рассчитывали на более высокий уровень информированности. По-видимому, в ходе обучения определенное значение имеет

«выживаемость знаний», которая у студентов составляет примерно от 30% и менее до 48,7% [13]. Таким образом, полученные данные можно трактовать как достаточно хороший уровень усвоения материала обучающимися.

Интересен тот факт, что большинство опрошенных студенток (83%) готовы использовать и активно пропагандировать данные методы в своей будущей врачебной практике. Применить методику релактации для решения возможных личных лактационных проблем были согласны 73% опрошенных. Отрицали возможности релактации 17% студенток, в том числе 13% неосведомленных о данных методах и 4% из числа информированных. На вопрос «Готовы ли вы при необходимости использовать методы увеличения и восстановления лактации (в том числе SNS) при решении возможных личных проблем?» более четверти опрошенных девушек (27%) ответили отказом и продемонстрировали отсутствие желания, терпения и настойчивости в отношении грудного вскармливания. К сожалению, 13% опрошенных считают, что можно использовать адаптированную молочную смесь и не затруднять себя. Двое респондентов пояснили, что не верят в действенность способа релактации путем использования дополнительной системы кормления, считая способ слишком сложным и длительным. Вместе с тем высокий показатель готовности (73%) к использованию дополнительной системы кормления (SNS) в случае личных лактационных проблем является отличной иллюстрацией синергии высокого уровня образования и информированности женщин.

Следует принять во внимание, что студентки находились вне периода лактации. Вполне вероятно, что в определенной жизненной ситуации мнение респондентов может измениться как в сторону упорной борьбы за грудное вскармливание и его возобновление, так и в сторону кормления ребенка искусственной смесью. В связи с этим следующим этапом исследования было изучение мнения женщин в первые дни после родов, так как предполагалось, что подобная аудитория будет иметь максимальный уровень доминанты лактации.

В результате анкетирования родильниц выяснилось, что более половины опрошенных (17 женщин – 51,5%) знакомы со способами поддержки и усиления лактации. Кроме того, 11 из 17 женщин (33,3%) указали, что получили информацию и положительные рекомендации данных методов от врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и консультантов по грудному вскармливанию. Изучая возможности применения методов поддержки грудного вскармливания на практике, выяснилось, что 8 женщин (24,2%) ранее имели опыт использования различных способов и методик при вскармливании старших детей. При этом большинство из них (7 человек) следовало рекомендациям специалистов, и только 1 женщина самостоятельно применяла различные методики увеличения лактации.

Результаты опроса женщин, направленного на выяснение приверженности использованию дополнительной системы кормления (SNS), показали, что из 23 опрошенных женщин 21 (91,3%) не использовала и ранее не была знакома с данным методом. Только две женщины (7,7%)

из 23 родильниц имели опыт применения подобной методики восстановления и усиления лактации при вскармливании ранее рожденных детей. После проведения с каждой родильницей индивидуальной разъяснительной беседы о возможностях дополнительной системы кормления (SNS) 6 женщин (28,6%) из 21 заявили о готовности воспользоваться данной системой при необходимости. Две женщины (9,5%) были категорически не готовы к применению данной методики, и 13 родильниц (61,9%) сомневались в целесообразности использования дополнительной системы кормления (SNS) в случае недостаточной лактации или алактации. Таким образом, большинство женщин (61,9%) в момент проведения исследования не смогли принять окончательное решение в пользу применения SNS.

Необходимо отметить близкое процентное соотношение женщин в исследуемых группах (15 и 9,5%), отвергающих возможности методов релактации и усиления лактации, в частности дополнительной системы кормления (SNS). Вероятнее всего, определенный процент любой женской аудитории не пожелает прилагать усилия по поддержке и возобновлению лактации при имеющихся возможностях современной индустрии искусственного питания.

Анкетирование 56 врачей-педиатров в рамках цикла повышения квалификации осуществлялось до проведения соответствующих занятий и лекций и выявило низкий уровень знаний по релактации с применением современных технических средств. Так, 10 из 56 человек (17,8%) только слышали о них, но не рекомендовали на практике. В ответах чаще упоминались лактогонные чаи, апилак, гомеопатические средства, частое прикладывание к груди. Однако врачи со стажем практической работы 5–10 лет имели более высокий уровень информированности по вопросам поддержки грудного вскармливания с применением инновационных технических средств еще до лекции, посвященной использованию smartсоски Calma, мягкой ложечки SoftCup, поильника, дополнительной системы кормления Medela SNS. После окончания цикла повышения квалификации все педиатры положительно ответили на вопросы анкеты по практическому применению методов увеличения и восстановления лактации, в том числе с помощью системы SNS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных анкетирования по вопросам поддержки и восстановления грудного вскармливания, а также доминанты лактации в мотивированной женской аудитории и среди педиатров первичного звена здравоохранения выявил превалирование факта информированности в формировании высокой приверженности грудному вскармливанию в студенческой и врачебной среде.

В группе родильниц в условиях высокого уровня доминанты лактации однократное информирование, в том числе по вопросу пользования дополнительной системой кормления, не позволяло достичь желаемых показателей поддержки и сохранения кормления грудью. Дальнейшего изучения заслуживает тот факт, что знания студенток медицинского вуза, врачей-педиатров и родильниц, готовых к применению дополнительной системы кормления (SNS), резко диссонируют между собой и составляют 73,0, 100 и 28,6% соответственно. Разрыв показателей в исследуемых группах обусловлен большим числом сомневающихся из числа родильниц (61,9%) и открывает новые возможности по пропаганде и продвижению методов поддержки грудного вскармливания и информированию женщин в вопросах естественно-го вскармливания детей.

Таким образом, проведенное исследование позволит неонатологам и педиатрам расширить пропаганду грудного вскармливания, дополнив ее рекомендациями по поддержке лактации и релактации, в том числе с помощью инновационных разработок. Результаты проведенного исследования ставят задачи повышения информированности о возможностях и назначениях того или иного технического средства поддержки грудного вскармливания.

Дополнительная разъяснительная работа об использовании системы кормления SNS, имитирующей грудное вскармливание, позволит снизить процент родильниц, сомневающихся в возможности сохранения лактации и релактации, и увеличить приверженность грудному вскармливанию в женской среде.



Поступила / Received 09.08.2019

Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2020

Принята в печать / Accepted 27.01.2020

Список литературы

- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. История грудного вскармливания народов мира. *Медицинский Совет*. 2016;(16):14–21. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1502/1459>.
- Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. (ред.). *Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие*. М.: ПедиатрЪ; 2017: 133–140. Режим доступа: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/grudnoe-vskarmliwanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie>.
- Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. (ред.). *Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие*. М.: ПедиатрЪ; 2017: 159–177. Режим доступа: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/grudnoe-vskarmliwanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie>.
- Микиртичан Г.Л. К 100-летию созыва первого Всероссийского съезда детских врачей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;(2):198–202. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-100-letiyu-sozyva-pervogo-vserossiyskogo-sezda-pediatrov>.
- Фурцев В.И., Галактионова М.Ю. Российская школа по поддержке грудного вскармливания: реализация парадигмы на практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;5(13):91–94. doi: 10.15690/vsp.v13i5.1156.
- Корнилова Г.М., Заболотная Л.Н., Сафина Л.З. Роль медицинских учреждений в поддержке грудного вскармливания. *Практическая медицина*. 2010;6(45):118–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-meditsinskikh-uchrezhdeniy-v-podderzhke-grudnogo-vskarmlivaniya>.
- Нетребенко О.К. Современные проблемы вскармливания детей грудного и раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2002;81(1):63–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9233432>.
- Абольшин Л.В. 25 лет инициативе ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку». Основные итоги, извлеченные уроки и перспективы развития в России. В: *Грудное вскармливание в современном мире: материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Москва, 12–14 октября 2018 г. М.: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

- здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). М.; 2016. С. 7–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32346033>.
9. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. *Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка*. СПб.: Фолиант; 1998. 272 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000588691>.
 10. Шеенко И.А., Кошечева Н.А., Королева И.П. Доминанта лактации у современных женщин. *Медицинская сестра*. 2010;(8):14–16. Режим доступа: <http://gyn.rusvrach.ru/archive/med-sestra-2010-08-04>.
 11. Зелинская Д.И., Ладодо К.С., Конь И.Я. Организация питания детей в Российской Федерации: проблемы и пути решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1998;43(6):6–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34042347>.
 12. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? *Медицинский совет*. 2017;(19):24–29. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29.
 13. Умбеталина Н.С., Тургунова Л.Г., Баешева Т.А., Тургунов Е.М. Методологические аспекты оценки выживаемости знаний у студентов медицинского вуза. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(4–3): 416–419. Режим доступа: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=9813>.

References

1. Zakharova I.N., Machneva E.B. The history of breastfeeding of the peoples of the World. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):14–21 (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1502/1459>.
2. Zakharova I.N., Namazova-Baranova L.S. (eds.). *Breast-feeding of children: a cultural-historical heritage*. Moscow: Pediatr; 2017:133–140. (In Russ.) Available at: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/grudnoe-vskarmliwanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie>.
3. Zakharova I.N., Namazova-Baranova L.S. (eds.). *Breast-feeding of children: a cultural-historical heritage*. Moscow: Pediatr; 2017:159–177. (In Russ.) Available at: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/grudnoe-vskarmliwanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie>.
4. Mikirtichan G.L. In commemoration of the 100th anniversary of convocation of the First Paediatricians Congress. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2012;(2):198–202. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-100-letiyu-sozyva-pervogo-vserossiyskogo-sezda-pediatrov>.
5. Furtsev V.I., Galaktionova M.Yu. Russian school of breastfeeding support: implementation of the paradigm in practice. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;5(13):91–94. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i5.1156.
6. Kornilova G.M., Zabolotnaya L.N., Safina L.Z. The role of medical institutions in supporting breastfeeding. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2010;6(45):118–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-meditsinskih-uchrezhdeniy-v-podderzhke-grudnogo-vskarmlivaniya>.
7. Netrebenko O.K. Contemporary problems of suckling and infants feeding. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2002;81(1):63–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9233432>.
8. Abol'yan L.V. 25 years of the WHO/UNICEF Child Friendly Hospital initiative. Basic results, lessons learned and development prospects in Russia. In: *Breastfeeding in the modern world: materials of the II All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation*. Moscow, 12–14 October 2018. Moscow: First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovsky University). Moscow; 2016. pp. 7–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32346033>.
9. Vorontsov I.M., Fateeva E.M. *Natural feeding of children, its importance and support*. SPb.: Foliant; 1998. 272 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000588691>.
10. Sheenko I.A., Koshcheeva N.A., Koroleva I.P. Determination of lactation dominant in present-day women. *Meditsinskaya sestra = Nurse*. 2010;(8):14–16. (In Russ.) Available at: <http://gyn.rusvrach.ru/archive/medsestra-2010-08-04>.
11. Zelinskaya D.I., Ladodo K.S., Kon' I.YA. Organization of Nutrition for Children in the Russian Federation: Challenges and Solutions. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1998;43(6):6–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34042347>.
12. Zakharova I.N., Machneva E.B., Oblogina I.S. Breast milk is a living tissue! How to preserve breastfeeding? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):24–29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29.
13. Umbetaliina N.S., Turgunova L.G., Baesheva T.A., Turgunov E.M. Methodological aspects evaluation of the knowledge survival among medical students. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*. 2016;(4–3): 416–419. (In Russ.) Available at: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=9813>.

Информация об авторах:

Каширская Елена Игоревна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: kmn2001@mail.ru

Каменева Ольга Павловна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: kamenevaop@mail.ru

Черемина Наталия Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: 5506316@rambler.ru

Полянина Элла Заурбековна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: polyanina.ez@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kashirskaya, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Paediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: kmn2001@mail.ru

Olga P. Kameneva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Hospital Paediatrics with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: kamenevaop@mail.ru

Nataliya I. Cheremina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Paediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: 5506316@rambler.ru

Ella Z. Polyanina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Paediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: polyanina.ez@mail.ru

Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков

И.Н. Захарова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ruТ.М. Творогова^{1,2}, e-mail: tvort@mail.ruЕ.А. Соловьева¹, ORCID: 0000-0001-5266-1714, e-mail: ekatevseeva@yandex.ruЛ.Л. Степурина¹, e-mail: larisastepurina@yandex.ruА.С. Воробьева², e-mail: tvort@mail.ru¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение: кроме генетической предрасположенности, значимым экзогенным фактором формирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) является дефицит остеотропных микронутриентов, таких как витамины (D, A, C, E, K), макроэлементы (кальций, фосфор, магний), микроэлементы (медь, марганец, цинк, бор, селен, кремний), столь необходимых для соединительнотканного матрикса, и прежде всего для костной ткани. Немногочисленные исследования остеотропных микронутриентов и состояния костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани послужили основанием для настоящего комплексного исследования.

Материалы: рандомизированное исследование 130 подростков в возрасте 10–16 лет 1–2-й группы здоровья. Первая группа (основная) – 90 человек с выявленной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вторая группа (сравнительная) – 40 человек с отсутствием признаков дисплазии.

Методы включали определение: витамина D – 25(OH)D; микроэлементов; суточного потребления кальция: денситометрию позвоночного столба на уровне L_{II}–L_{IV}; уровня физического развития и психоэмоционального напряжения.

Нарушения обеспеченности 25(OH)D, низкое потребление кальцийсодержащих продуктов, дефицит магния, сдвиги в содержании микроэлементов коррелировали с денситометрическими данными, выявившими снижение МПКТ у 75% подростков 1-й группы, тогда как во 2-й группе только у 27,5%.

Результаты комплексного исследования показали, что дефицит остеотропных микронутриентов является серьезным экзогенным триггером развития и прогрессирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани с формированием остеопении/остеопороза. Остеопения/остеопороз, низкое физическое развитие, нарушения в психоэмоциональной сфере свидетельствуют о серьезности прогноза недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, остеотропные микронутриенты, остеопения, остеопороз, макро- и микроэлементы, витамин D

Для цитирования: Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Степурина Л.Л., Воробьева А.С. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков. *Медицинский совет.* 2020;(1):30-40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-30-40.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации», поддержка не повлияла на результаты исследования.

Connective tissue dysplasia: a risk factor for osteopenia in children and adolescents

Irina N. Zakharova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ruTat'yana M. Tvorogova^{1,2}, e-mail: tvort@mail.ruEkaterina A. Solov'yeva¹, ORCID: 0000-0001-5266-1714, e-mail: ekatevseeva@yandex.ruLarisa L. Stepurina¹, e-mail: larisastepurina@yandex.ruAleksandra S. Vorob'yeva², e-mail: tvort@mail.ru¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia² Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction: in addition to genetic predisposition, a significant exogenous factor in the formation of Undifferentiated connective tissue dysplasia (UDCTD) is the deficiency of osteotropic micronutrients such as vitamins (D, A, C, E, K); macroelements (calcium, phosphorus, magnesium), trace elements (copper, manganese, zinc, boron, selenium, silicon), so essential for the connective tissue matrix and, above all, for bone tissue. A small number of studies of osteotropic micronutrients and the state of bone tissue in adolescents with UDCTD served as the basis for this comprehensive study.

Materials: a randomized study of 130 adolescents aged 10–16 years in the 1–2 health groups. The first group (primary) was 90 subjects with detected UDCTD. The second group (comparative) was 40 people with no signs of dysplasia.

Methods: included the definition of: vitamin D – 25(OH)D: trace elements; calcium ductation: spinal column densitometry at L_{II}–L_{IV} level; physical development and psycho-emotional stress levels.

Availability disorders of 25(OH)D, low calcium consumption, magnesium deficiency, and shifts in micronutrient content correlated with densitometric data showing a 75% decrease BMD in Group 1 adolescents, while in Group 2 only 27.5%.

The results of a comprehensive study showed that osteotropic micronutrient deficiency is a serious exogenous trigger for the development and progression of UDCTD with osteopenia/osteoporosis formation. Osteopenia/osteoporosis, low physical development, disorders in the psycho-emotional sphere indicate the seriousness of the prognosis of UDCTD in adolescents.

Keywords: connective tissue dysplasia, osteotropic micronutrients, osteopenia, osteoporosis, macro- and microelements, vitamin D

For citation: Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Solov'yeva E.A., Stepurina L.L., Vorob'yeva A.S. Connective tissue dysplasia: a risk factor for osteopenia in children and adolescents. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):30-40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-30-40.

Conflict of interest: The article is published with the support of Pfizer Innovations. Support did not affect the study results.

ВВЕДЕНИЕ

Соединительнотканная дисплазия (СТД) – это группа полиморфных патологических состояний, обусловленных наследственными или врожденными дефектами синтеза коллагена и сопровождающихся нарушением функций опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. СТД включает генетически обусловленные дифференцированные синдромы (синдром Марфана, Элерса – Данло, несовершенный остеогенез, синдром Билса, синдром Стиклера и др.) и недифференцированную дисплазию соединительной ткани (НДСТ), которая также имеет генетическую основу, но проявляется под влиянием мультифакториальных воздействий в эмбриональном и постнатальном периодах.

Распространенность синдромных форм невелика. Так, частота синдрома Марфана в популяции – 1:10000–1:15000 [1]. Популяционная частота НДСТ в России составляет 8,5%, однако отдельные ее признаки определяются у 60–70% населения. У детей в популяции НДСТ наблюдается у 20–70% [2–4]. В источниках иностранных авторов данные о распространенности НДСТ отсутствуют.

НДСТ из-за полиморфизма клинических проявлений стала междисциплинарной проблемой, касающейся не только педиатров, но и врачей других специальностей (ревматологов, кардиологов, ортопедов, гастроэнтерологов и т.д.). К сожалению, практические врачи недостаточно информированы о сущности НДСТ, о распознавании ее признаков даже при первом осмотре, следствием чего является отсутствие грамотных конкретных рекомендаций пациенту по физической активности, лечению, профилактике прогрессирования дисплазии соединительной ткани. Клинические проявления НДСТ чрезвычайно многообразны (табл. 1).

Динамика признаков НДСТ имеет прогрессивный характер, в основном до 35-летнего возраста. В раннем возрасте симптоматика НДСТ минимальна: в возрасте 4–5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов сердца; в 5–7 лет – деформации грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, миопия; в подростковом и молодом возрасте – гипермобильность суставов, вегетативная дисфункция, сосудистый синдром [1, 5, 6]. Критическим периодом является подростковый возраст, когда прирост количества признаков дисплазии соединительной ткани

● **Таблица 1.** Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков

● **Table 1.** Manifestations of UDCTD in children and adolescents

Внешний вид
Высокорослость Длинные верхние и нижние конечности Арахнодактилия, синдром большого пальца Эпикантус, большие глаза, голубые склеры, торчащие уши Нарушения прикуса и роста зубов, высокое небо
Опорно-двигательный аппарат
Нарушения осанки Деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная, плоская) Деформации позвоночника (сколиоз, кифосколиоз) Гипермобильность суставов Щелчки в суставах Вывихи и подвывихи Плоскостопие Остеопения/остеопороз
Кожа, мышцы, апоневрозы
Тонкая, легко растяжимая кожа Множественный рост пушковых волос Келлоидные рубцы Мышечная гипотония Грыжи различной локализации
Внутренние органы и нервная система
Сердечно-сосудистая система: пролапсы, аневризмы перегородок сердца, варикозное расширение вен у подростков (в т. ч. варикоцеле) ЖКТ: птозы, рефлюксы, грыжа пищевого отдела диафрагмы, аномалии билиарного тракта и дискинезии, долихосигма, дивертикулы и кисты Мочевая система: нефроптоз Нервная система: вегетативная дисфункция

максимален, что обусловлено «скачком» роста с увеличением общей массы соединительной ткани. В возрасте старше 35 лет риск появления нового признака НДСТ маловероятен и основную проблему составляют осложнения дисплазии (варикоз вен, тромбоз, привычные вывихи, пролапсы клапанов 2–3 ст., дивертикулярная болезнь кишечника и т.д.)¹ [1, 3, 5].

¹ Патология соединительной ткани – причина большинства болезней. Режим доступа: <http://nsp.ayurveda-land.ru/p0233.htm>.

Известно, что соединительная ткань составляет более 50% массы тела, ее строение хорошо изучено. Основная функция соединительной ткани – структурная поддержка, своего рода «экзоскелет» для всех других тканей организма [7]. В отличие от других тканей, соединительная ткань имеет избыток внеклеточной матрицы при достаточно небольшом количестве клеток (остеобластов, хондробластов и фибробластов).

Внеклеточная матрица состоит из макромолекул коллагенов, эластина, протеогликанов. В матрице преобладает содержание коллагенов. Синтез коллагенов в организме кодируется более 50 генами, в отношении которых описано свыше 1300 видов мутаций². Это обуславливает многообразие клинических проявлений НДСТ.

С биохимических позиций коллагеновые волокна формируются из белков – аминокислот (лизина, глицина, пролина), которые синтезируются клетками матрицы и микробиотой кишечника. Коллагеновые волокна, взаимодействуя друг с другом и с клетками матрицы, обеспечивают структурную целостность и прочность соединительной ткани. К настоящему времени выделено 20 типов коллагеновых волокон с различной локализацией, из которых основными являются:

- коллаген I типа, локализация: кость, хрящ, сухожилия; коллаген II типа – хрящ;
- коллаген III типа – внеклеточная матрица соединительной ткани;
- коллаген IV типа – базальный слой эпителия.

Таким образом, созревание полноценного коллагена обеспечивается соответствующими генами и белками. Дисплазия соединительной ткани может возникать на различных этапах формирования коллагена, в частности при нарушениях в синтезе, чрезмерной его деградации, недостаточной поперечной сшивки волокон [6].

Непосредственными причинами НДСТ выступают различного рода воздействия на плод, приводящие к генетически детерминированному изменению внеклеточного матрикса. К ним относятся отягощенное течение беременности, неблагоприятная экологическая обстановка, неполноценное питание, вредные привычки, стрессы, заболевания будущей матери. У детей и подростков генетический дефект может проявиться при воздействии таких триггерных факторов, как несбалансированные физические нагрузки, психоэмоциональное перенапряжение, неблагоприятная экология, белково-энергетическая недостаточность при нерациональном питании.

Однако одним из самых мощных факторов является дефицит микронутриентов, столь необходимый для соединительнотканного матрикса, и прежде всего для костной ткани. Ее матрикс (остеоид) приблизительно на 90% состоит из коллагена. Кость – это не только орган опоры. С современных позиций кость представляет собой динамичную живую ткань с высокой чувствительностью к различным регуляторным механизмам, а также к эндо- и экзотоксинам [8]. От структуры и функционального состо-

яния костного матрикса во многом зависит процесс преципитации и накопления минералов, т. е. минерализации костной ткани.

В пубертате наблюдается максимальный прирост костной массы, которая повышается более чем в 2 раза в возрасте 10–17 лет [9, 10]. Для накопления костной массы, прежде всего, необходима нутритивная поддержка организма остеотропными микронутриентами (витаминами D, A, C, E, K; макроэлементами – кальцием, фосфором, магнием; микроэлементами – медью, марганцем, цинком, бором, селеном, кремнием) [11].

В литературе широко освещен синергизм влияния кальция, фосфора и витамина D на минерализацию костной ткани. Однако значительно менее известен факт влияния витамина D на соединительную ткань. Результаты исследований генетических эффектов рецепторов витамина D показали, что активные формы витамина могут приводить к изменениям и экспрессии более 400 генов, в т. ч. и тех, функция которых прямо или косвенно связана со структурой различных типов соединительной ткани [12].

Витамин С необходим для образования коллагена и стимуляции дифференцировки остеобластов.

Биологические эффекты витаминов группы В (В1, В2, В3, В6) обусловлены тем, что их производные являются кофакторами более 120 белков, в т. ч. необходимых для синтеза коллагена. В настоящее время В6 (пиридоксин) отнесен к остеотропным микронутриентам, непосредственно участвующим в остеогенезе, а точнее в синтезе коллагена костного матрикса. Экспериментальные исследования подтвердили тот факт, что дефицит пиридоксина ухудшает механические свойства соединительной ткани и приводит к дисплазии. Установлено, что дефицит пиридоксина нарушает стабильность коллагена за счет ослабления связей между коллагеновыми волокнами [13]. Отмечено, что пиридоксин является синергистом магния, способствуя поступлению элемента в клеточные структуры [14]. Несмотря на то что пиридоксин встречается в большом количестве продуктов, дефицит витамина широко распространен в России, особенно среди школьников. Нормальная обеспеченность витамином В6 отмечается всего лишь у 36% детей [15].

Витамин А необходим для полноценного развития и роста костной ткани начиная с внутриутробного периода. Обладая анаболическим действием, витамин способствует формированию скелета плода [16]. Активные метаболиты витамина регулируют сложные взаимодействия генов, принимающих участие в процессах роста и дифференцировки клеток, в т. ч. и соединительнотканного матрикса. Витамин А замедляет процесс распада коллагена и эластина [17].

Витамин Е, являясь биологическим антиоксидантом, блокирует перекисное окисление липидов клеточных мембран и предотвращает повреждение клеток и субклеточных структур. Это способствует внутриклеточной аккумуляции и удержанию кальция внутри клеток, что особенно важно для мышечной ткани. Нельзя исключить, что дефицит витамина Е является одной из причин мышеч-

² Патология соединительной ткани – причина большинства болезней. Режим доступа: <http://nsp.ayurveda-land.ru/p0233.htm>.

ной гипотонии, столь типичной для ДСТ. Ранее в экспериментальных исследованиях было доказано, что витамин Е участвует в созревании и сохранении устойчивости коллагена за счет стабилизации внутри- и межмолекулярных связей.

К остеогенным витаминам относится **жирорастворимый витамин К**. Роль витамина К в процессах метаболизма настолько значима, что за открытие и установление его химической структуры датский биохимик Хенрик Дам был удостоен Нобелевской премии. Данные многочисленных исследований, проведенные в последние годы, показали, что витамин незаменим для костной ткани. Витамин существует в двух жизненно важных формах: К1 (*филлохинон*) и К2 (*менахинон*). Функции двух форм различны: К1 отвечает в основном за свертываемость крови, а также принимает участие в поддержке когнитивных функций, К2 ответственен за метаболизм и формирование костной ткани³.

К2 активирует основные белки костного матрикса (остеокальцин, протеин S, Gla-протеин), стимулирует дифференцировку остеобластов и вызывает апоптоз клеток резорбции костной ткани, активизирует минерализацию, направляя кальций «по назначению» в костную ткань и препятствуя его отложению в мягких тканях и сосудах [8]. Более того, К2 обеспечивает взаимодействие кальция с витамином D, без которого усвоение кальция невозможно⁴.

Витамин К2 практически не поступает в организм с продуктами питания, но активно вырабатывается микробиотой кишечника. Единственный известный на сегодня пищевой источник К2 – это натто, традиционная японская пища, которая готовится из сброженных соевых бобов. Из них изготавливаются и препараты К2.

Не менее важны для процессов коллагенообразования и, соответственно, минерализации костной ткани макро- и микроэлементы [11, 18, 19]. Важной нутритивной поддержкой кости является обеспеченность организма магнием – элементом, регулирующим минерализацию, равномерный рост и прочность костной ткани. Дефицит магния обуславливает снижение костной массы и, как следствие, развитие остеопороза [14, 20]. Кроме того, значимость магния в формировании и поддержке структуры кости связана с тем, что при его хроническом дефиците нарушается важнейший фактор минерализации костной ткани – соотношение Mg:Ca (в норме 1:3, т.е. на 1000 мг Ca – 350–400 мг Mg). При снижении соотношения в сторону дефицита магния процессы минерализации костной ткани резко замедляются.

Исследованиями показано, что «здоровье» соединительной ткани напрямую связано с содержанием магния в организме. Механизм воздействия дефицита ионов магния на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон. Влияние дефицита элемента на поперечные швы коллагена приводит к их расслоению на «пластинки», что

выражается в уменьшении механической прочности соединительной ткани, тогда как достаточный уровень магния препятствует деградации и способствует ускорению синтеза новых молекул коллагенов [21–23].

Важным минеральным компонентом костной ткани является фосфор, содержание которого в скелете в виде гидроксиапатита составляет 85% от общего количества в организме. Фосфор необходим как для минерализации скелета, так и для повышения функциональной активности остеобластов. Оптимальным считается соотношение кальция к фосфору 1,5:1.

Несмотря на то что в остеогенезе роль минералов и витамина D неоспорима, полноценный метаболизм и минерализация невозможны при дефиците остеотропных микроэлементов (МЭ). Это касается прежде всего таких эссенциальных МЭ, как медь, цинк, марганец, селен, кремний, и условно эссенциального МЭ – бора. Среди многообразия метаболических функций указанных МЭ в организме следует выделить их непосредственное участие в синтезе основных структурных белков соединительной ткани и костного матрикса [19].

Медь определяет активность фермента лизилоксидазы, участвующего в образовании поперечных сшивок цепей коллагена и/или эластина, что придает соединительнотканному матриксу зрелость, упругость и эластичные свойства.

Цинк необходим для функционирования многих металлоферментов, непосредственно регулирующих синтез коллагена и процесс костеобразования. Имеются данные о том, что цинк влияет на активность абсорбции кальция через кишечную стенку [24]. Обусловленные дефицитом цинка изменения в структуре рецепторов витамина D снижают их количество и активность, что нарушает регулирующее влияние витамина D на многообразные биологические процессы в организме, в т. ч. и на остеогенез [25]. Вместе с тем описано влияние витамина D на усвоение цинка и темпы его обмена в организме [26]. Это означает, что дефицит витамина D приводит, помимо прочего, к недостаточности цинка в организме.

Марганец активизирует целый ряд ферментов, необходимых для синтеза основных белков соединительной ткани (протеогликанов и коллагена), определяющих рост, структуру костной, хрящевой, соединительной тканей [27].

Бор улучшает ассимиляцию кальция костной тканью, а также принимает непосредственное участие в синтезе коллагена и основных белков остеогенеза [2, 18, 19].

Селен – это микроэлемент, который необходим каждой клетке различных органов и тканей. Элемент является компонентом более 30 биологических веществ, жизненно важных для организма. Селен входит в активные центры естественных ферментов антиоксидантной защиты, поэтому их активность напрямую зависит от содержания селена в организме. Селензависимые ферменты необходимы для синтеза тиреоидных гормонов, в частности кальцитонина. Гормон, стимулируя остеобласты, активизирует костный метаболизм, а также минерализацию за счет повышения эффективности перехода ионов кальция в костную ткань [28].

³ Чудо-витамин. Российская ассоциация по остеопорозу. Режим доступа: http://www.osteoporoz.ru/index2.php?option=com_content&task=emailform&id=2373&itemid=70.

⁴ Там же.

В последнее время отмечается возросшее внимание к кремнию – эссенциальному МЭ, необходимому для синтеза и полноценного развития соединительной ткани, прежде всего кости, хряща, сухожилий [29]. Стало известно, что кремний способствует формированию компонентов матрикса соединительной ткани, обеспечивая физико-химические свойства кости путем активации одних ферментов (лизилоксидаз) и ингибирования других (гиалуронидаз) [30]. Имеются данные о том, что кремний может регулировать активность гена, кодирующего молекулу коллагена первого типа, и одновременно выступать в роли кофактора фермента (пролилгидроксилазы), необходимого для его синтеза [31]. Однако следует отметить, что биологическая роль кремния и потенциальные возможности его участия в остеогенезе изучены далеко недостаточно.

В литературе имеется множество работ, посвященных изучению НДСТ. В исследованиях показаны особенности патологии сердца, органов дыхания, ЖКТ, течения костных переломов у пациентов с НДСТ, а также изменения уровня отдельных остеогенных и коллагеноспецифических микронутриентов в биологических субстратах [4, 6, 11, 32]. Отмечено, что наиболее часто встречается дефицит кремния (100%), селена (95,6%), кальция (64,1%), меди (58,7%), марганца (53,8%), магния (47,8%) [33].

Немногочисленные исследования остеотропных микронутриентов и состояния костной ткани у подростков с НДСТ послужили основанием для настоящего комплексного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено рандомизированное исследование 130 подростков в возрасте 10–16 лет 1–2-й группы здоровья, госпитализированных в педиатрическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой по поводу вегетативной дисфункции, и на базе Центрального клинического санатория «Малаховка» в Московской области. В исследование не включались подростки, которые в течение трех месяцев до настоящего исследования принимали витаминно-минеральные комплексы, витамин D и кальций.

Первую группу (основную) составили 90 человек с выявленной НДСТ. Во 2-ю группу (сравнительную) вошло 40 человек, у которых признаки дисплазии отсутствовали. Обследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

МЕТОДЫ

■ Определение витамина D – 25(OH)D в сыворотке крови выполнено с помощью метода иммунохемилюминесценции (анализатор Roche/Hitachi Cobas, Швейцария). Нормальным считали уровень 25(OH)D в пределах 30–50 нг/мл, недостаточность – 21–29 нг/мл, дефицит – 10–20 нг/мл, выраженный дефицит – <10 нг/мл [34, 35].

■ Исследование бора, меди, марганца, цинка, магния в волосах методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (ИСП-МС) на приборе Nexion

300D+NWR213 («Perkin Elmer», США). Исследования проводились в лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (Москва).

■ Оценка суточного потребления кальция осуществлялась по таблицам на основании анализа домашнего пищевого рациона с использованием формулы: *суточное потребление кальция (мг) = кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг* [36].

■ Денситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L_{II}–L_{IV} выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр HOLOGIC, модель QDR 4500C, США). Наличие остеопении устанавливали при значениях Z-критерия от -1 до -2 SD и на основании количественного определения проекционной минеральной костной плотности BMD (в г/см²) [37]. Исследования проводились на базе КБ №86 ФМБА.

■ Физическое развитие оценивалось по результатам измерения кистевой динамометрии, жизненной емкости легких, индекса Руфье (ЧСС до и после 15 приседаний), роста и массы тела с последующим внесением данных в аппаратно-программный комплекс «Истоки здоровья» (АПК, свидетельство Роспатента №2004610012, серия № 7000202) [38].

■ Уровень психоэмоционального напряжения определялся по результатам модифицированного теста цветочных выборов, включенным в программу АПК [19].

■ Статистический анализ: обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли параметрические (критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции по Пирсону и Фишеру) и непараметрические методы статистической обработки (критерий Вилкоксона, коэффициент ранговой корреляции по Спирмену).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

НДСТ у подростков выявлена на основании внешних и соматических признаков (табл. 2).

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что у обследуемых подростков из внешних признаков НДСТ наиболее частыми являлись гипермобильность суставов, нарушение осанки и плоскостопие. Следует подчеркнуть, что на эти признаки педиатр при осмотре пациента крайне редко обращает внимание.

Оценка физического развития по физиометрическим данным (ЖЕЛ, кистевая динамометрия, индекс Руфье), а также по индексу массы тела показала, что у 42 человек 1-й группы (у 46%) функциональные показатели были очень низкими и ниже среднего уровня (рис. 1). У подростков сравнительной группы физическое развитие в основном было средним, а у 8 человек – выше среднего (у 20%). Снижение массы тела наблюдалось у 36% подростков 1-й группы, в то время как во 2-й группе у 73% обследуемых отмечалась нормальная и даже избыточная масса тела.

Состояние психоэмоциональной сферы как одно из проявлений вегетативной дисфункции, являющейся одним из маркеров дисплазии, показало высокий уровень тревожности, сочетавшийся с эмоциональной лабильностью у половины пациентов 1-й группы (рис. 2).

● **Таблица 2.** Внешние и соматические признаки НДСТ у обследуемых подростков (в абс./%)

● **Table 2.** External and somatic signs of UDCTD in the surveyed adolescents (in abs./%)

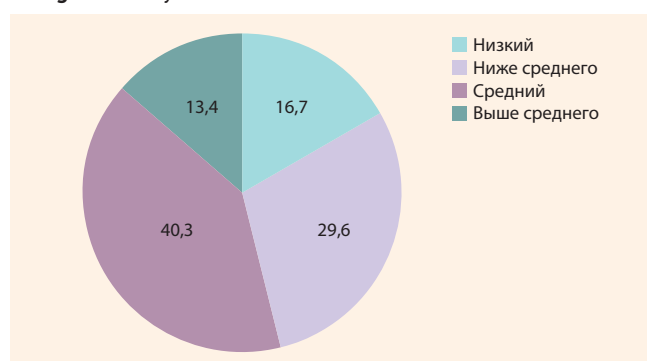
	Внешние признаки	n	%
1	Гипермобильность суставов	90	100
2	Астеническое телосложение	33	36,6
3	Рубцы на коже	15	16,6
4	Тонкая ранимая кожа	12	13,3
5	Плоскостопие	69	76,6
6	Нарушения осанки	75	83
7	Готическое нёбо	9	10
8	Неправильный прикус	48	53,3
9	Торчащие уши	6	6,6
10	Грыжи в анамнезе	15	16,6
	Соматические признаки		
1	Аномалии желчного пузыря	72	80
2	ПМК и другие МАРС	84	93,3
3	Нефроптоз	9	10
4	Миопия, астигматизм	48	53,3

Низкая стрессоустойчивость, проявлявшаяся возбуждением либо перевозбуждением, отмечалась у 47 подростков (52%). Обращено внимание на снижение эмоционального фона, выражавшегося низким уровнем тревожности, безразличием и отсутствием реакции на стрессор у 15 человек (17%).

Анализ пищевых дневников у подростков выявил недостаточное потребление мяса – у 40%, рыбы – у 80%, молочных продуктов – у 62%, яиц – у 56%, овощей и фруктов – у 45% подростков. Оценка суточного потребления кальция показала, что у подростков обеих групп наблюдалось недостаточное потребление кальцийсодержащих продуктов. Однако значительно более низкое потребление выявлено у подростков 1-й группы, составляя

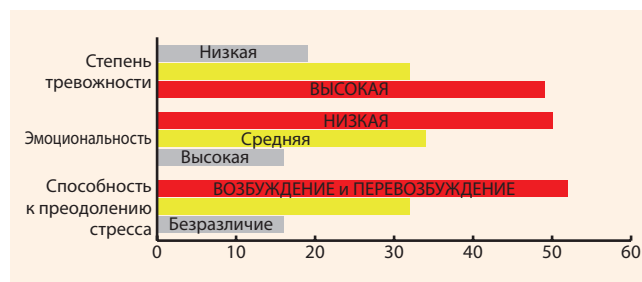
● **Рисунок 1.** Уровень физического здоровья подростков с НДСТ

● **Figure 1.** Physical health level of adolescents with UDCTD



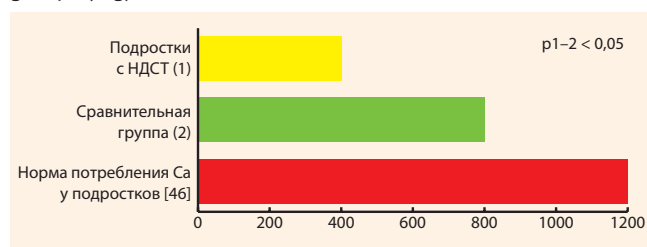
● **Рисунок 2.** Оценка психоэмоционального напряжения у подростков с НДСТ по результатам модифицированного теста цветных выборов на АПК

● **Figure 2.** Assessment of psycho-emotional tension in adolescents with UDCTD according to the results of a modified color test on the Hardware and Software Complex



● **Рисунок 3.** Суточное потребление кальция подростками обеих групп (мг)

● **Figure 3.** Daily calcium intake by adolescents in both groups (mg)



422 ± 18 мг, что было достоверно ниже, чем во 2-й группе, – 855 мг ± 25 мг ($p < 0,05$) (рис. 3).

Анализ пищевого рациона в целом свидетельствовал о том, что организм подростков дефицитен не только по кальцию, но и по остеогенным витаминам и МЭ.

Нарушения в обеспеченности 25(OH)D обнаружены у всех подростков обеих групп, при этом недостаточность витамина ($22,1 \pm 1,4$ нг/мл) определялась у 24 (18,5%) подростков, дефицит ($13,8 \pm 2,8$ нг/мл) – у 76 (58,4%), выраженный дефицит ($7,8 \pm 1,2$ нг/мл) – у 30 (23%).

Результаты исследования магния – элемента, столь необходимого для соединительного матрикса и МПКТ, приведены в табл. 3.

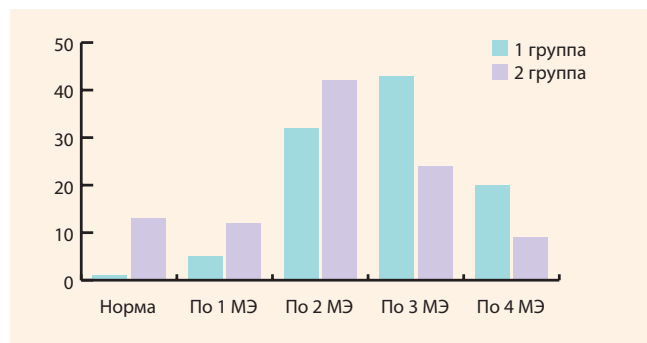
Результаты исследований показали, что дефицит магния у подростков 1-й группы наблюдался в два раза чаще, чем во 2-й группе (58,8 и 30% соответственно).

Исследование МЭ выявило изменение их содержания как в 1-й, так и 2-й группе, однако сдвиги в содержании бора, меди, марганца и цинка наблюдались у всех пациентов 1-й группы, в то время как во 2-й группе 13% пациентов имели их нормальный уровень. Количество сдвигов в исследуемом микроэлементном комплексе у пациентов двух групп иллюстрирует рис. 4.

Из приведенных данных следует, что в 1-й группе чаще встречался микроэлементоз по 3-му и 4-му микроэлементам, во 2-й группе – по 1–2-му микроэлементам. Количественное среднее содержание исследуемых микроэлементов в волосах (мкг/г) иллюстрирует рис. 5.

● **Рисунок 4.** Частота микроэлементоза у подростков двух групп наблюдения

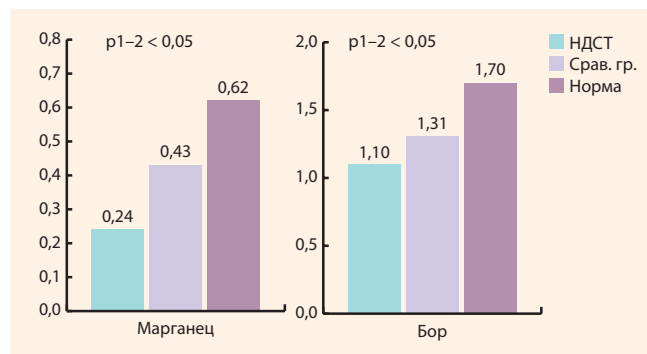
● **Figure 4.** Micronutrient frequency in adolescents in two study groups



Приведенные данные свидетельствуют о том, что содержание бора и марганца в волосах у подростков снижено, однако в 1-й группе дефицит наиболее значим и достоверен по сравнению со 2-й группой. Выраженный дефицит марганца в 1-й группе, вероятно, обусловлен не только несбалансированным пищевым рационом, но и дефицитом магния. Имеются данные о том, что в условиях дефицита магния марганец спосо-

● **Рисунок 5.** Количественное среднее содержание марганца и бора в волосах (мкг/г)

● **Figure 5.** Quantitative average content of manganese and boron in hair (μg/g)



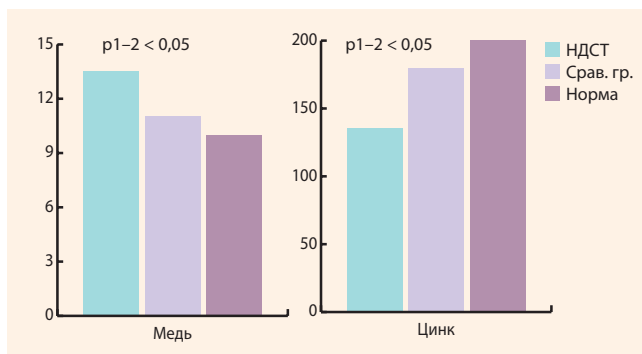
бен его замещать в активных центрах отдельных ферментов, участвующих в синтезе коллагена и остеогенезе, и выполнять те же функции [16]. Из сказанного следует, что недостаток магния может являться одним из факторов дефицита марганца в условиях соединительнотканной дисплазии.

При оценке результатов исследования цинка и меди отмечены достоверные сдвиги в содержании МЭ у подростков 1-й группы, в то время как во 2-й группе имелась лишь тенденция к сдвигам (p в сравнении с нормой $> 0,05$) (рис. 6). Повышенный уровень меди, возможно, обусловлен не только взаимодействием меди и цинка, но и дефицитом кальция. Имеются данные, что дефицит кальция приводит к торможению обмена меди с ускорением темпов накопления микроэлемента в волосах [39]. Кроме того, повышенный уровень меди может быть обусловлен образованием комплексов микроэлемента с белком (металлопротеином) и их ретенцией в различных тканях, в т. ч. и в волосах. Комплексы значительно снижают скорость оборота меди и делают ее малодоступной для быстрого встраивания в микроэлементзависимые функции организма [40].

Результаты исследования комплекса остеогенных МЭ показали, что в организме подростков при НДСТ

● **Рисунок 6.** Количественное среднее содержание меди и цинка в волосах (мкг/г)

● **Figure 6.** Quantitative average copper and zinc content in hair (μg/g).



● **Таблица 3.** Содержание магния в волосах у подростков обеих групп

● **Table 3.** Magnesium content in the hair of adolescents in both groups

Основная группа	Содержание магния в волосах при НДСТ (в мкг/г)							
	Уровень у пациентов	n	Mean	Median	Min	Max	Std.	p
Девочки 13–16 лет. Норма: 40–105	снижение	12	19,4	22,1	11,1	24,9	6,3	0,005
	норма	10	44,1	44,9	44,6	51,6	6,46	
Мальчики 13–16 лет. Норма: 25–50	снижение	15	12,2	4,4	4,4	20,0	3,2	0,001
	норма	9	32,2	21,6	26,2	46,2	10,2	
Сравнительная группа	Содержание магния в волосах в сравнительной группе (мкг/г)							
Девочки, мальчики 12–16 лет	норма	28	43,3	48,2	43,9	54,8	5,6	0,001
	снижение	12	24,8	27,6	11,7	29,5	3,8	

имеется их отчетливый дисбаланс, оказывающий негативное влияние на метаболизм и минерализацию костной ткани.

При денситометрическом исследовании у подростков обеих групп было выявлено снижение МПКТ, однако ее частота и степень выраженности были различны. В 1-й группе остеопения диагностирована у 53 человек (Z-критерий: от -1 до -2), $BMD = 0,84 \pm 0,13 \text{ г/см}^2$, у 15 человек – остеопороз, т. к. значения BMD были существенно снижены, в среднем составляя $0,74 \pm 0,01$, ниже $BMD-1SD$). В целом снижение МПКТ в 1-й группе наблюдалось у 68 человек (75%). Во 2-й группе остеопения выявлена у 11 человек (27,5%). Нормальные значения BMD ($1,09 \pm 0,15 \text{ г/см}^2$), соответствовавшие росту, полу и возрасту, отмечены у 51 (37%) подростка обеих групп.

Изучение корреляции между результатами денситометрических исследований и уровнем МЭ выявило наличие достоверных взаимосвязей у подростков 1-й группы. При этом между BMD и уровнем бора имелась средняя положительная связь ($r = 0,45$; $p < 0,001$); между марганцем, цинком и BMD – высокая положительная связь (соответственно, $r = 0,57$; $0,52$; $p < 0,001$); между медью и BMD – средняя отрицательная связь ($r = -0,35$; $p < 0,001$). Наличие достоверной корреляции между BMD и МЭ подтверждает влияние исследуемого комплекса микроэлементов на остеогенез.

Таким образом, совокупность результатов исследования отчетливо показала, что выраженный дефицит остеотропных микронутриентов является серьезным экзогенным триггером развития и прогрессирования НДСТ с формированием остеопении/остеопороза у большинства подростков. Следует всегда помнить, что кость – это тоже соединительная ткань и их структура и метаболизм идентичны. Именно поэтому соединительнотканная дисплазия – один из мощных факторов риска развития остеопении/остеопороза. Формирование остеопении/остеопороза, выраженный микронутриентный дефицит в сочетании с низким физическим развитием, со сдвигами в психоэмоциональной сфере свидетельствуют о серьезности прогноза НДСТ у подростков.

Важными условиями эффективной коррекции и профилактики прогрессирования НДСТ у детей и подростков являются:

■ Полноценное питание с высоким содержанием белка – источника аминокислот, необходимых для синтеза коллагена, и продуктов, содержащих остеогенные макро- и микроэлементы (табл. 4).

■ Дозированная физическая активность, изометрические упражнения, аэробные бесконтактные виды спорта (плавание, бег, ходьба). Не показаны – групповые виды спорта, гимнастика, силовые и статические нагрузки.

■ Длительный, практически постоянный прием витаминно-минеральных комплексов. Среди многообразия ВМК предпочтительным является прием комплексов Мульти-табс. Комплексы Мульти-табс отличает сбалансированный многокомпонентный полноценный состав, а также инновационные технологии производства, позволяющие со-

● **Таблица 4.** Продукты, содержащие остеогенные макро- и микроэлементы

● **Table 4.** Products containing osteogenic macro- and micro-nutrients

Элемент	Пищевые продукты, богатые макро- и микроэлементами
Кальций	Сыры, кисломолочные продукты, молоко, крупы (гречневая, овсяная), овощи (горох, морковь, лук зеленый, свекла), фрукты (абрикосы, виноград, цитрусовые, вишня, слива), рыба
Фосфор	Молоко сгущенное, сливки, сыры, рыба, мясо, крупы (перловая, овсяная), сухофрукты (урюк, курага, изюм)
Магний	Крупы (гречневая, пшенная, овсяная), арбуз, фундук, горох, морепродукты
Бор	Корневые овощи, виноград, груши, яблоки, орехи
Марганец	Ржаной хлеб, отруби, соя, горох, орехи, овощи (картофель, свекла, помидоры), ягоды (черника, смородина, малина, крыжовник), зеленый чай
Медь	Мясо, рыба, морепродукты, крупы (гречневая, овсяная, перловая), картофель, фрукты (абрикосы, груши), ягоды (крыжовник)
Цинк	Мясные продукты (говядина, печень), рыба, яйца, бобовые, отруби, тыквенные семечки
Кремний	Злаки, крупы (гречневая, рис), кукуруза и кукурузное масло, фасоль, бананы, овощи (красный сладкий перец, тыква), орехи, минеральная вода [18]
Селен	Орехи, ячневая крупа, чечевица, молочные продукты, яйцо, различные виды мяса, морепродукты, грибы, цельнозерновой хлеб

хранить эффективность всех компонентов и избежать их инактивацию в процессе взаимодействия. При НДСТ наиболее значимы: Мульти-табс Малыш Кальций Плюс, содержащий кальций, 12 витаминов, 6 МЭ, в т. ч. остеогенные. Комплекс рекомендован для детей с трех лет, подросткам и взрослым (в соответствующей дозе); Мульти-табс Юниор – лекарственный препарат, содержащий полный набор остеотропных витаминов и МЭ. Комплекс назначается детям и подросткам с 4 до 11 лет; Мульти-табс Иммуно Плюс – комплекс, в состав которого, кроме остеогенных витаминов, включая магний 90 мг и МЭ, входят лактобактерии *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) для нормализации микрофлоры и синтеза витамина К в кишечнике. Это особенно важно, т. к. в настоящее время пробиотики занимают особое место в коррекции НДСТ. Проведенными исследованиями установлено, что в развитии дисплазии важная роль принадлежит микро-организмам, составляющим кишечную микробиоту⁵. Каскад ферментов микробиоты способствует синтезу витаминов (К2 и др.), аминокислот (лизина, пролина, глицина), необходимых для образования коллагена и, как следствие, костного матрикса. Нарушения микробиоты кишечника, выявленные при НДСТ у детей, снижают синтез аминокислот, что приводит к формированию менее прочных, нестабильных коллагеновых волокон [41]. Именно поэтому пробиотики включают в комплекс кор-

⁵ Чепаченко О.Е. Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 20 с.

ригирующих мероприятий при НДСТ⁶. В этом отношении Мульти-табс Иммуно Плюс может быть препаратом выбора при НДСТ у подростков.

■ Длительный прием (независимо от приема ВМК) препаратов кальция и витамина D для стабилизации минерального обмена.

■ Курсовой прием препаратов магния для стимуляции коллагенообразования (Магне В6 форте, минеральная вода «Донат магния» и др.).

■ Курсовой прием Кознзима Q10, L-Карнитина для коррекции биоэнергетического потенциала организма.

■ В литературных источниках имеются рекомендации о назначении комбинированных хондропротекторов при наличии жалоб и серьезных изменений со стороны опорно-двигательного аппарата, при повышении экскреции

оксипролина в суточной моче и снижении содержания свободных аминокислот в сыворотке крови⁷ [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что диагностику и коррекцию НДСТ следует проводить в более раннем возрасте, нежели подростковый. Это может нивелировать признаки НДСТ, полностью предотвратить прогрессирование и развитие заболеваний, истоки которых кроются в соединительнотканной дисплазии.



Поступила / Received 20.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020

Принята в печать / Accepted 28.01.2020

⁶ Чепаченко О.Е. Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции: автореф. дис. ... д-р мед. наук. М., 2009. 20 с.

⁷ Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. МЗ СССР. М., 1991. Режим доступа: http://docs.nevacert.ru/files/sanpin/n_n_5786-91.pdf.

Список литературы

1. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1–2):1–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskogo-nauchnogo-meditsinskogo-obschestva-terapevtov-po-diagnostike-lecheniyu-i-reabilitatsii/viewer>.
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Элементный статус и особенности течения дисплазии соединительной ткани у детей. В: Гусаев С.Ф., Кадурина Т.И., Семьякина А.Н. (ред.). *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: российский сборник научных трудов*. Вып. 2. М., Тверь, СПб.: ПРЭ АОО, 2011. С. 39–46.
3. Стяжкина С.Н., Князев А.Д., Минаханов И.И. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике. *Современные инновации*. 2016;(5):57–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26111030>.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магниальной терапии дисплазий соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010;(8):71. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259/>.
5. Беневоленская Л.И. (ред.) *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003. 523 с.
6. Семичева Т.В., Баканова Т.Д. Особенности формирования костной ткани в период пубертата. *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(1):2–5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-formirovaniya-kostnoy-tkani-v-period-pubertata>.
7. Рылова И.В., Трофимов Н.А., Жолнинская А.В. Особенности минерального статуса у юных спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;(62):175–183. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183.
8. Громова О.А. Остеотропные минералы: роль в восстановлении и повреждении костной ткани. *РМЖ*. 2015;(25):1496–1498. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteotropnye_mineraly_rol_y_vosstanovlenii_podderghanii_kostnoy_tkani/Intervyu_s_OA_Gromovoy/.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 197–253. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970440582-0000/000.html>.
10. Bird T.A., Levene C.I. The effect of a vitamin B-6 antagonist, 4-deoxyxypyridoxine, on the cross-linking of collagen in the developing chick embryo. *Biochem J*. 1983;210(3):633–638. doi: 10.1042/bj2100633.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н., Конь И.Я. и др. *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. М.: ПедиатрЪ; 2017. 152 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29014438>.
13. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal*. 2009;(7):e002. doi: 10.1621/nrs.07002.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой: о миссиях и других чудовищах*. М.: МЦНМО; 2013. 764 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01006596407>.
15. Погожева А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани. *Consilium Medicum*. 2015;(17):61–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23554894>.
16. Дедыкина И.С., Дедыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости; вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;(38):42–49. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vklad_mikroelementov_medi_margantsa_cinka_bora_v_zdorove_kosti_voprosy_profilaktiki_i_lecheniya_osteopenii_i_osteoporoza.
17. De Francisco A.L., Rodriguez M. Magnesium – its role in CKD. *Nefrologia*. 2013;33(3):389–399. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11840.
18. Ueshima K., Shibata M., Suzuki T., Endo S., Hiramori K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magn Res*. 2003;16(2):120–126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892382>.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ*. 2008;(4):230. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/fundamentalnaya_meditsina/Displaziya_soeinitelnoy_tkani_kletoch-naya_biologiya_i_molekulyarnye_mehanizmy_vozdeystviya_magniya/#ixzz6CjwVtZRS.
20. Громова О.А. *Магний и пиридоксин: основы знаний*. М.: ПротоТип; 2006. 176 с.
21. Yu X.D., Yan C.H., Yu X.G., Gao Y., Xu J., Shen X.M. Effect of zinc deficiency on the protein expression of vitamin D receptor and calcium binding protein in growth stage rats duodenal mucosa. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006;44(1):11–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623997>.
22. Craig T.A., Benson L.M., Naylor S., Kumar R. Modulation effects of zinc on the formation of vitamin D receptor and retinoid X receptor alpha-DNA transcription complexes: analysis by microelectrospray mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2001;15(12):1011–1016. doi: 10.1002/rcm.332.
23. Potocnik F.C., van Rensburg S.J., Hon D., Emsley R.A., Moodie I.M., Erasmus R.T. Oral zinc augmentation with vitamins A and D increases plasma zinc concentration: implications for burden of disease. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2–3):139–147. doi: 10.1007/s10111-006-9023-4.
24. Мухина Ю.Г., Ключников С.О., Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А. (ред.). *Клиническое значение нарушений метаболизма цинка: авторские лекции по педиатрии*. М.; 2005. Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.

25. Бирюкова Е.В. Современный взгляд на роль селена в физиологии и патологии щитовидной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(8):34–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28831396>.
26. Martin K.R. The chemistry of silica and its potential health benefits. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):94–97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435951>.
27. Скрипникова И.А., Гурьев А.В. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;(2):36–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22704221>.
28. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):99–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435952>.
29. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., Капустина Л.В., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):50–55. doi: 10.15690/vsp.v11i5.428.
30. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010;(4):28–31. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12839563/>.
31. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. 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.
32. Pludowski P, Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
33. Мартинчик А.Н., Королев А.А., Трофименко Л.С. Физиология питания, санитария и гигиена. М.: Высшая школа; 2000. 192 с.
34. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Клиническая оценка костной массы у детей. *Научно-практическая ревматология*. 2006;(1):79–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19082835>.
35. Апанасенко Л.Г. Индивидуальное здоровье: теория и практика. *Валеология*. 2006;(1):5–13. Режим доступа: <http://journal.valeo.sfedu.ru/journal/200601.pdf>.
36. Фролова Т.В., Охупкина О.В. Особенности микроэлементного баланса при диспластическом висцеральной патологии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. В: *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: сборник научных трудов*. М., Тверь, СПб.; 2010. С. 86–91.
37. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука; 2008:145–418.
38. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Мартынов А.И., Логинова Е.Н., Друк И.В., Лялюкова Е.А., Вершинина М.В. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Терапия*. 2015;(1):29–36. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356>.

References

1. Martynov A.I., Nechaeva G.I. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus*. 2018;13(1.2):1–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskogo-nauchnogo-meditsinskogo-obschestva-terapevtov-po-diagnostike-lecheniyu-i-reabilitatsii/viewer>
2. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Elemental status and flow characteristics of connective tissue dysplasia in children. In the book: Gnusaev S.F., Kadurina T.I., Semyachkina A.N. (edited). *Pediatric Aspects of Connective Tissue Dysplasia. Achievements and perspectives: Russian collection of scientific works*. Issue 2. Moscow, Tver, S-Pb: PRE 100; 2011, pp. 39–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dislaziya-soedinitelnoy-tkani-put-k-diagnozu>
3. Styazhkina S.N., Knyazev A.D., Minakhanov I.I. Connective tissue dysplasia in modern clinical practice. *Sovremennyye innovatsii = Modern innovations*. 2016;(5):57–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26111030>.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. Mechanisms of magnesium and pyridoxine influence on the structure and properties of connective tissue as the basis for magnesium therapy of connective tissue dysplasia. *Lechashchiy vrach = The attending physician*. 2010;(8):71. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259/>.
5. Benevolenskaya L.I. (ed.) *Guide to Osteoporosis*. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge; 2003. 523 c. (In Russ.)
6. Semicheva T.V., Bakanova T.D. Peculiarities of bone tissue formation during puberty. *Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2002;(1):2–5. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-formirovaniya-kostnoy-tkani-v-period-pubertata>.
7. Rylova N.V., Troegubova N.A., Zholskiy A.V., Sereda A.P., Hovhannisyants M.G. Assessment of mineral status in young athletes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(5):175–183. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183.
8. Gromova O.A. Osteotropic minerals: role in bone repair and damage. *RMZH = RMI*. 2015;(25):1496–1498. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteotropnye_mineraly_rol_y_vosstanovlenii_podderzhanii_kostnoy_tkanilIntervyyu_o_O_Gromovoy/
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – paradigm shift*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. pp. 197–253. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970440582-0000/000.html>.
10. Bird T.A., Levene C.I. The effect of a vitamin B-6 antagonist, 4-deoxypyridoxine, on the cross-linking of collagen in the developing chick embryo. *Biochem J*. 1983;210(3):633–638. doi: 10.1042/bj2100633.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
12. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Ladodo K.S., Zakharova I.N., Kon' I.Ya. et al. *National Programme for optimizing the supply of vitamins and minerals to Russian children (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and enriched products in pediatric practice)*. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatrician Association; 2017. 152 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29014438>.
13. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal*. 2009;7:e002. doi: 10.1621/nrs.07002.
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamins and minerals: between Scylla and Charybdis: about misconception and other monsters*. Moscow: MZNM; 2013. 764 c. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01006596407>.
15. Pogozheva A.V. The value of food macro and micronutrients in optimizing bone mineral density. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):61–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23554894>.
16. Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseyeva O.G. Trace elements (copper, manganese, zinc, boron) and healthy bone: prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Ehndokrinologiya*. 2013;(38):42–49. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vklad_mikroelementov_med_i_margantsa_tsinka_bora_v_zdorove_kosti_voprosy_profilaktiki_i_lecheniya_ost.html.
17. De Francisco A.L., Rodriguez M. Magnesium – its role in CKD. *Nefrologia*. 2013;33(3):389–399. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11840.
18. Ueshima K., Shibata M., Suzuki T., Endo S., Hiramori K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magn Res*. 2003;16(2):120–126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892382>.
19. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *RMZH = RMI*. 2008;(4):230. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/fundamentalnaya_meditsina/Displaziya_soedinitelnoy_tkani_kletoch_naya_biologiya_i_molekulyarnye_mehanizmy_vozdeystviya_magniya/#ixzz6CjwVtR5.
20. Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: basic knowledge*. Moscow: ProtoTip; 2006. 176 p. (In Russ.)
21. Yu X.D., Yan C.H., Yu X.G., Gao Y., Xu J., Shen X.M. Effect of zinc deficiency on the protein expression of vitamin D receptor and calcium binding protein in growth stage rats duodenal mucosa. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006;44(1):11–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623997>.
22. Craig T.A., Benson L.M., Naylor S., Kumar R. Modulation effects of zinc on the formation of vitamin D receptor and retinoid X receptor alpha-DNA transcription complexes: analysis by microelectrospray mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2001;15(12):1011–1016. doi: 10.1002/rcm.332.
23. Potocnik F.C., van Rensburg S.J., Hon D., Emsley R.A., Moodie I.M., Erasmus R.T. Oral zinc augmentation with vitamins A and D increases plasma zinc concentration: implications for burden of disease. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2–3):139–147. doi: 10.1007/s11011-006-9023-4.
24. Mukhina Yu.G., Klyuchnikov S.O., Netrebko O.K., Shcheplyagina L.A. (ed.) *Clinical significance of zinc metabolism disorders: author's lectures on pediatrics*. M.; 2005. (In Russ.) Available at: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.
25. Biryukova Ye.V. A Contemporary View on a Role Played by Selenium in Physiology and

- Pathology of the Thyroid Gland. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(8):34–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28831396>.
26. Martin K.R. The chemistry of silica and its potential health benefits. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):94–97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435951>.
 27. Skripnikova I.A., Gur'ev A.V. Microelements in the prevention of osteoporosis: focus on silicon. *Osteoporos i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;(2):36–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22704221>.
 28. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):99–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435952>.
 29. Ivanova I., Gnusaev S.F., Apenchenko Y.S., Kapustina L.V., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. The characteristic manifestations of digestive tract disorders in children with connective tissue dysplasia. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):50–55. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i5.428.
 30. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. The principles of rehabilitation for patients with connective tissue dysplasia. *Lechashchii vrach = The attending physician*. 2010;(4):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12839563/>.
 31. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. 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.
 32. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
 33. Martinchik A.N., Korolev A.A., Trofimenko L.S. *Physiology of nutrition, sanitation and hygiene*. Moscow: Higher School; 2000. 192 c. (In Russ.)
 34. Sheplyagina L.A., Moiseeva T.Y., Kruglova I.V. Clinical assessment of bone mass in children. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(1):79–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19082835>.
 35. Apanasenko L.G. Individual health: theory and practice. *Valeologiya = Valaology*. 2006;(1):5–13. (In Russ.) Available at: <http://journal.valeo.sfedu.ru/journal/200601.pdf>.
 36. Frolova T.V., Okhapkina O.V. Features of microelement balance in dysplastic-dependent pathology of undifferentiated dysplasia of connective tissue in children. In book: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and perspectives: A collection of scientific works*. Moscow-Tver-Saint Petersburg; 2010. pp. 86–91. (In Russ.)
 37. Oberlis D., KHarland B., Skalnyy A. *Biological role of macro- and microelements in humans and animals*. Saint Petersburg: Nauka; 2008. pp. 145–418. (In Russ.)
 38. Nechaeva G.I., Drokina O.V., Martynov A.I., Loginova E.N., Druk I.V., Lyalyukova E.A., Vershinina M.V. Fundamentals of treatment patients with connective tissue dysplasia in primary care. *Therapy*. 2015;(1):29–36. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356>.

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; 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: zakharova-rmapo@yandex.ru

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической 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; 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: tvort@mail.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

Степурина Лариса Леонидовна, заочный аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической 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: larisastepurina@yandex.ru

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., врач-педиатр, 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: 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; State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@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; State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

Ekaterina A. Solov'yeva, Postgraduate student at 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 Healthcare of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Larisa L. Stepurina, part-time 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: larisastepurina@yandex.ru

Aleksandra S. Vorob'yeva, Cand. of Sci. (Med), Pediatrician, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита

Л.С. Старостина, ORCID: 0000-0002-4320-0454, e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1

Резюме

С момента рождения вопросы ухода за кожей ребенка беспокоят как родителей, так и врачей. Чем обусловлен такой интерес к коже ребенка и уходу за ней? Необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности строения кожи новорожденного, отличия от строения кожи взрослого человека. Ее вес составляет 10–13% веса тела новорожденного по сравнению с 3% у взрослого человека. Анатомическая зрелость лишь частично коррелирует с функциональной зрелостью, это расхождение касается как барьерной функции, так и терморегуляции. Эпидермис у новорожденных и детей первых лет жизни значительно тоньше, более рыхлый, слои развиты слабо. Эпидермальная базальная мембрана, соединяющая эпидермис с дермой, состоит из четырех слабо дифференцированных субслоев, клетки имеют небольшие размеры, число десмосом в местах соединения клеток также значительно меньше, что обуславливает непрочное соединение эпидермиса с дермой. Эти отличия объясняют разницу в уходе за кожей новорожденного, выборе средств по уходу, профилактике различных патологических состояний и даже в тонкостях лечения. Многообразие средств по уходу за кожей новорожденного, разница в составах и разные формы выпуска могут вызвать растерянность у молодых родителей, а неправильное их использование, а также различные повреждающие факторы могут привести к нарушению нормального состояния и функции кожи. Как следствие, развиваются различные патологические состояния, уже требующие активного и даже длительного лечения. В данной статье дается краткий обзор анатомо-функциональных особенностей строения кожи, возникающих изменений в постнатальном периоде, а также необходимость применения средств по уходу. Приводятся правила применения средств для кожи, соблюдение которых не приведет к противоположному эффекту.

Ключевые слова: кожа, особенности кожи новорожденного, новорожденный ребенок, уход за кожей, пеленочный дерматит, средства ухода за кожей

Для цитирования: Старостина Л.С. Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита. *Медицинский совет*. 2020;(1):41-49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-41-49.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Infant skin care: prevention of diaper dermatitis

Lada S. Starostina, ORCID: 0000-0002-4320-0454, e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991

Abstract

Skin care in children has been a problem exercising the minds of both parents and doctors from the moment of birth. Why are they so interested in knowing about the infant skin and care for it? Consideration must be given to the anatomical and physiological features of the newborn skin structure and differences from the adult skin structure. Its weight accounts for 10–13% of the newborn body weight as compared to 3% of the adult body weight. Anatomical maturity only partially correlates with functional maturity, these differences concern both barrier function and thermoregulation. The epidermis in newborns and infants is much thinner, looser, the layers are underdeveloped. The epidermal basement membrane connecting the epidermis and the dermis is made up of four poorly differentiated sublayers, the cells are of small size, the number of desmosomes at the cell-cell junctions is also much lower, which results in the unstable connection between the epidermis and the dermis. These distinctive features explain the difference in the newborn skin care, the choice of care products, the prevention of various pathological conditions, and even the subtleties of treatment. The variety of skin care products for newborns, the difference in composition and different dosage forms can cause confusion in young parents, and improper use of such products and various disturbing factors can lead to impairment of the normal state and function of the skin. And as a consequence of this, various pathological conditions may develop that already require active and even long-term treatment. The purpose of this article is to give the reader a brief picture of the anatomical and functional features of the skin structure, any changes developing in the postnatal period, and the need for the use of skin care products. It provides the skincare rules, compliance with which will not lead to the opposite effect.

Keywords: skin, newborn skin features, newborn, skin care, diaper dermatitis, skin care products

For citation: Starostina L.S. Infant skin care: prevention of diaper dermatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):41-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-41-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

К моменту рождения в дерме плода различают, хотя не очень отчетливо, два слоя: верхний – сосочковый и нижний – сетчатый. Граница эпидермиса и дермы сглажена [1].

После 40-й недели беременности кожа зрелого новорожденного практически полностью развита в анатомическом отношении. Ее вес составляет 10–13% веса тела новорожденного по сравнению с 3% у взрослого человека. Анатомическая зрелость лишь частично коррелирует с функциональной зрелостью, это расхождение касается как барьерной функции, так и терморегуляции. Кожа новорожденных и грудных детей очень нежная, ее часто сравнивают с персиком из-за ее бархатистости. Структура кожи в этом возрасте значительно отличается от структуры кожи взрослого целым рядом особенностей, так как внутриутробно кожа находилась во влажной среде, а в момент перехода при рождении кожа впервые встречается с сухой воздушной средой. При рождении кожа покрыта *vernix caseosa*, так называемой первородной (сыровидной) смазкой. Еще Марков Н.В. и Кисин С. в 1927 г. в журнале «Русская клиника» в статье «О сыровидной смазке (*vernix caseosa*) новорожденных» описали ее строение: она состоит на 80% из воды, белка и липидов, клеток эпителия кожи, глицеридов, холестерина, витамина А и протеинов [1, 2]. Липиды *vernix caseosa* образуются в эпидермисе и в сальных железах. В состав первородной смазки также входят антибактериальные пептиды, которые играют защитную роль как до рождения, так и в первые дни жизни [3, 4]. В течение первых недель жизни младенца происходит активное постнатальное созревание кожи, но при этом она сохраняет относительную несостоятельность – как структурную, так и функциональную, наиболее выраженную у недоношенных детей (рис. 1) [5–7].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭПИДЕРМИСА И ДЕРМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Эпидермис у новорожденных и детей первых лет жизни значительно тоньше, более рыхлый, слои развиты слабо. Эпидермальная базальная мембрана, соединяющая эпидермис с дермой, состоит из четырех слабо дифферен-

цированных у новорожденных и детей раннего возраста субслоев, клетки имеют небольшие размеры, число десмосом в местах соединения клеток также значительно меньше. Эта особенность обуславливает непрочное соединение эпидермиса с дермой [8–10]. Шиповатый (остистый) слой имеет 2–5 рядов клеток (кожа взрослых – до 10 рядов). Зернистый слой развит слабо, состоит из 1–2 рядов клеток. Кератиноциты рогового слоя составляют всего несколько рядов непрочно связанных между собой клеток, которые легко отторгаются [9]. В отличие от кожи взрослых, у детей грудного возраста блестящий слой практически отсутствует даже на ладонях и подошвах. Связь между клетками рогового слоя слабая, роговые пластинки легко отторгаются (физиологический паракератоз) (рис. 2) [1, 2, 9].

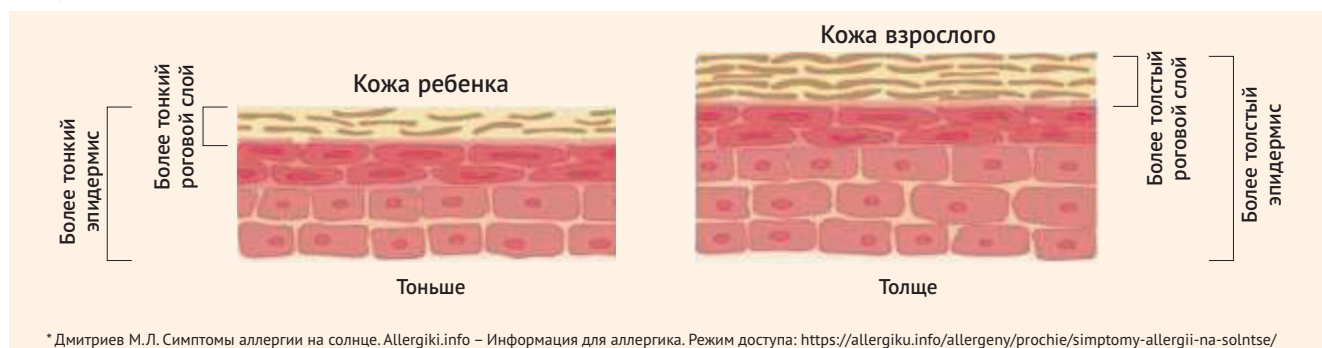
Под эпидермисом находится дерма – основная анатомическая составляющая кожи, включает в себя два слоя: сосочковый, представленный рыхлой волокнистой соединительной тканью; и сетчатый, образованный плотной неоформленной соединительной тканью, которая обеспечивает прочность кожного покрова. У детей раннего возраста слои дермы развиты слабо, гидрофильны и имеют преимущественно клеточный состав [8, 11, 12]. В дерме расположены кровеносные, лимфатические сосуды, нервные окончания, волосные сосочки, сальные и потовые железы.

На протяжении первых 1,5 мес жизни ребенка структура его кожи изменяется: увеличиваются плотность рогового слоя и общая толщина эпидермиса, коллаген III типа замещается более зрелым коллагеном I типа [5].

Несмотря на свою незрелость, кожа младенцев и детей первых лет жизни, как и кожа взрослого, выполняет свои многочисленные функции, так как является очень сложным органом. Эти функции следующие:

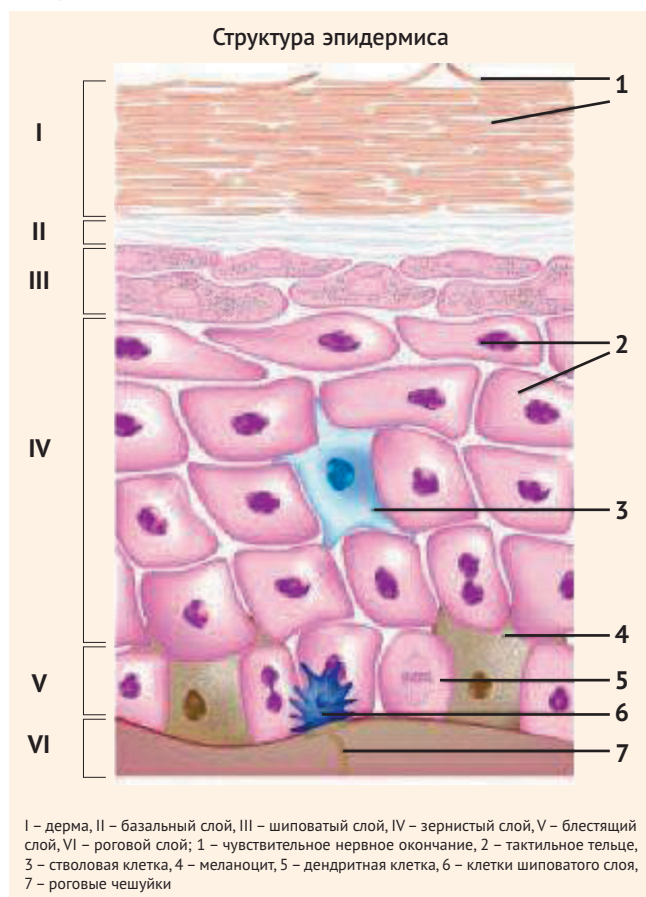
- барьерно-защитная;
- иммунная;
- рецепторная;
- терморегуляторная;
- секреторная;
- экскреторная;
- дыхательная;
- резорбционная;
- метаболическая;
- эндокринная.

- **Рисунок 1.** Сравнение кожи ребенка и взрослого*
- **Figure 1.** Comparison of the baby skin and adult skin*



* Дмитриев М.Л. Симптомы аллергии на солнце. Allergiki.info – Информация для аллергика. Режим доступа: <https://allergiki.info/allergeny/prochie/simptomy-allergii-na-solntse/>

● **Рисунок 2.** Слои кожи
● **Figure 2.** Skin layers



Барьерно-защитная функция обеспечивается роговым слоем кожи, который препятствует проникновению во внутреннюю среду организма токсических и микробных агентов, предохраняет как от потери воды, так и излишней гидратации. Защита от механического воздействия на ткани организма осуществляется за счет упругих и эластических свойств дермы и гиподермы. Синтезированные в коже витамин D, меланин и антиоксидантные вещества, входящие в состав секрета сальных желез, защищают от неблагоприятных эффектов ультрафиолетового излучения [8, 11–13].

Иммунная функция кожи представлена клеточными и гуморальными факторами защиты. Имунокомпетентная система эпидермиса включает в себя клетки Лангерганса, Гринштейна и кератиноциты, синтезирующие факторы противовирусной защиты. Клетки Лангерганса, локализованные в базальном слое эпидермиса, участвуют в обеспечении иммунного ответа за счет фагоцитарной и антигенпрезентирующей активности, принимают участие в синтезе цитокинов и интерферонов. В дерме находятся гистиоциты, тканевые базофилы, Т-лимфоциты, которые обеспечивают фагоцитоз, участвуют в формировании гуморального иммунитета, воспалительных процессов, реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, а также могут без предварительной иммунизации лизировать клетки-мишени. Из капиллярного

русла в кожу мигрируют нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, которые обеспечивают местную иммунную защиту. Известно, что бактерицидная активность нейтрофилов у детей раннего возраста развита недостаточно [8, 14, 15]. Незрелость клеточного и гуморального иммунитета способствует повышенной чувствительности кожи к разным инфекционным агентам.

Почти все рефлексы новорожденного вызываются прикосновением к его коже. Наиболее чувствительна к прикосновению кожа рук, подошв, лица. Это связано с тем, что кожа является сложным органом чувств. В ней заложены многочисленные и разнообразные рецепторы, воспринимающие раздражения, идущие извне, поэтому кожа играет исключительную роль в процессе приспособления новорожденных к условиям внешней среды [8].

Кожа участвует в процессе терморегуляции совместно с сосудистой системой и потовыми железами. Механизмы терморегуляции начинают действовать только на 2–3 день жизни. Это связано с тем, что слабо развитая система терморегуляции и несформировавшиеся потовые железы при более высоком соотношении поверхности тела новорожденного к его массе не позволяют ему поддерживать постоянную температуру тела. Около 80% всего количества вырабатываемого в организме тепла выделяется через кожу в ходе испарения, теплопроводения и теплоизлучения. Детская кожа чрезвычайно насыщена водой (в коже новорожденного содержится 80–90% воды, в отличие от взрослых, у которых ее содержание составляет 65–67%), и такое содержание влаги в коже должно поддерживаться постоянно. Но из-за тонкости кожи ребенка при повышении температуры окружающей среды влага легко теряется при испарении, перегревании, и кожа сохнет. Система терморегуляции у новорожденных детей имеет свои особенности: высокая теплоотдача по сравнению с теплопродукцией и ограниченная способность усиливать теплоотдачу при перегревании и увеличивать теплопродукцию при охлаждении. Повышенная теплоотдача у новорожденных обусловлена тем, что они имеют в 3 раза большую величину поверхности тела на 1 кг массы по сравнению со взрослыми, поэтому потери тепла у новорожденных в пересчете на 1 кг массы больше, чем у взрослых. Увеличение или уменьшение теплоотдачи при согревании или охлаждении у новорожденных происходит за счет изменения тонуса сосудов кожи и потоотделения. Эти возможности ограничены у детей первого месяца жизни [8, 9, 11].

Благодаря обильной сосудистой сети и наличию артериоловеноулярных анастомозов кожа обеспечивает четвертое по объему в организме депо крови.

Кожа – это орган дыхания. Причем интенсивность кожного дыхания у детей очень высока, выраженность ее в 8 раз больше, чем у взрослого, поэтому необходимо быть осторожным при использовании масляных средств по уходу за кожей детей, так как они блокируют кожное дыхание.

Резорбтивная функция кожи осуществляется за счет проникновения через нее некоторых жирорастворимых веществ и соединений с малой молекулярной массой. За

счет тонкости рогового слоя, обилия кровеносных сосудов резорбтивная функция кожи у новорожденных и детей раннего возраста очень высокая, гораздо выше, чем кожа взрослого. Это обосновывает противопоказания к применению некоторых веществ, входящих в состав наносимых на кожу лекарственных и косметических средств.

Экскреторная функция реализуется за счет выведения из организма токсических веществ, метаболитов, избытка воды и солей в процессе работы сальных, потовых желез эпидермиса. Кожа играет значимую роль в процессах водно-солевого, белкового и углеводного обмена, который осуществляется на уровне ее микроциркуляторного русла [8, 10, 11].

Подкожная жировая клетчатка новорожденных и детей грудного возраста также имеет ряд особенностей. При рождении масса подкожной жировой клетчатки в 4–5 раз больше, чем у взрослых. У новорожденных преобладает бурая жировая ткань, которая с возрастом заменяется белой. По своему химическому составу подкожная жировая клетчатка младенцев также отличается от клетчатки взрослых. В ней преобладают насыщенные жирные кислоты. Придатки кожи при рождении несовершенны. Эккринных потовых желез у новорожденных в 12 раз больше, чем у взрослых. Секреторный отдел их представлен 6–12 петлями эпителиальной трубочки, а выводной проток расположен в дерме и эпидермисе. С возрастом потовые железы становятся более оформленными, крупными, а интенсивность потоотделения через 2–3 мес после рождения нормализуется. Для новорожденных характерна гиперплазия сальных желез. Их количество на 1 см кожи лица у новорожденных в 4–8 раз больше, чем у взрослых [1, 2, 14]. Как уже упоминалось ранее, у новорожденного ребенка связь между эпидермисом и дермой слабая, при этом дермо-эпидермальное соединение играет важную роль в способности кожи выдерживать механическую нагрузку, поэтому в периоде новорожденности могут случаться травмы, связанные с отслойкой эпидермиса от дермы [1–4, 9].

УХОД ЗА КОЖЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО

В последние десятилетия были пересмотрены некоторые практические подходы к уходу за новорожденными, в том числе в плане отказа от излишней «гигиенической активности» [5, 16]. В то же время основные составляющие ухода за здоровой и поврежденной кожей младенца остаются неизменными и основываются на понимании анатомо-физиологических особенностей кожи новорожденного как одной из важнейших функциональных систем постнатальной адаптации, осуществляющей барьерную, дыхательную, выделительную, эндокринную, иммунную, терморегуляторную и сенсорную функции. Немаловажное значение имеет способность кожи к трансэпидермальной резорбции различных агентов [17–19]. Формирование компонентов эпидермального барьера в постнатальном онтогенезе связано с процессами кератинизации, синтезом межклеточных липидов и естественных увлажняющих факторов [10]. Защитная функция

кожи обеспечивается также постепенным формированием ее кислотной «мантии», полезной (сапрофитной) микрофлорой и синтезом антимикробных пептидов в кератоцитах [20, 21]. Адекватная оценка состояния кожи новорожденного обязательна при любом осмотре ребенка врачом или медсестрой; в настоящее время в зарубежных странах разработаны шкалы балльной оценки состояния кожи (шкалы NSCS с учетом критериев AWHONN (Ассоциации медицинских сестер)) – различных градаций сухости, изменений цвета, наличия повреждений [22]. Тщательная оценка минимальных изменений кожи младенца позволяет врачу рано дифференцировать транзиторные дерматозы (переходные состояния) от инфекционных и неинфекционных (генетически обусловленных) поражений кожи и своевременно заподозрить патологию различных органов и систем.

ЧТО ОТНОСИТСЯ К ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЯМ КОЖИ, А ЧТО УЖЕ ТРЕБУЕТ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ВРАЧА И НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ?

Физиологические и патологические состояния, приходящие только коже новорожденных и грудных детей, объясняются ее структурными и функциональными свойствами. Особенности пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса и дермы, состава липидов и структуры соединительно-тканых волокон обуславливают упругость и бархатистость кожи. Большое количество функционально лабильных лимфатических канальцев, образующих «лимфатические озера», формируют пастозность и легко возникающие отеки. Благодаря анатомо-физиологическим особенностям на коже в периоде новорожденности могут появляться различные проявления, среди которых могут быть как физиологические или пограничные состояния, не требующие активного вмешательства, так и тяжелые заболевания [1, 2, 23, 24].

К физиологическим состояниям относятся:

- физиологическое шелушение;
- эритема новорожденных;
- телеангиоэктазии;
- синие (монгольские или монголоидные) пятна;
- сальный ихтиоз (Ichthyosis sebacea);
- милиумы (milia).

Пограничными изменениями кожи новорожденных детей можно считать потницу, токсическую эритему, при которых, возможно, потребуются медицинское вмешательство, если не исключить причину развития потницы.

Что делать и как ухаживать за кожей новорожденных, чтобы физиологические, транзиторные состояния не стали патологическими?

Физиологическое шелушение. Шелушение на коже (десквамация кожи новорожденных) наблюдается спустя 24–36 ч после рождения, чаще у переносивших детей, и существует до 3 недель. Если десквамация видна сразу после рождения, необходимо исключить врожденный ихтиоз. Для того чтобы процесс отшелушивания (десквамации) прошел без осложнений, нужно проводить ежедневные гигиенические процедуры.

Эритема новорожденных (физиологический катар кожи) характеризуется гиперемией кожного покрова вследствие расширения капилляров в ответ на воздействие более низкой, чем внутриутробная, температуры окружающей среды. Такая эритема обычно сохраняется в течение 2–3 дней, а затем уменьшается до исчезновения. На смену покраснению кожи приходит более или менее выраженное отрубевидное или пластинчатое шелушение.

Телеангиоэктазии – густо расположенные расширенные капилляры кожи в виде пятен, располагающиеся чаще в зоне внутриутробного предлежания головки – в области затылка или на лбу, иногда в области бровей и век (невус Унны). Пятна исчезают при надавливании и усиливаются при крике ребенка. Полагают, что это не капиллярный неву, а преходящее расширение сосудов. По данным исследования, проведенного в США в Сан-Диего, частота встречаемости телеангиоэктазий (невус простой) наблюдается у 83% новорожденных детей [18, 19]. Лечение не требуется, так как такие телеангиоэктазии могут исчезать самостоятельно через 1–1,5 года.

Синие, или монгольские, пятна встречаются чаще всего у представителей монголоидной расы и детей со смуглой кожей. Обычно на коже пояснично-крестцовой области, реже на других частях тела можно обнаружить пятно синевато-лилового цвета неправильной формы различных размеров. Обычно это одиночное образование, но бывают и множественные. При надавливании пятно не исчезает, кожа в очаге не изменена, не вызывает зуда или других неприятных ощущений. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживают веретенообразные меланоциты (в норме их там не находят). Есть предположение, что появление таких пятен – это результат незавершенной миграции меланоцитов в эпидермис из нервного гребня. Монгольские пятна обычно исчезают самопроизвольно к 5–6 годам, реже в более старшем возрасте.

Сальный ихтиоз (Ichthyosis sebacea) возникает вследствие усиленного выделения сальными железами быстро высыхающего кожного сала. Кожа новорожденного ребенка становится сухой, даже грубой на ощупь, может приобретать буроватый оттенок. На поверхности сальной корки появляются поверхностные трещины. Спустя неделю процесс заканчивается обильным отрубевидным или пластинчатым шелушением. Если у ребенка на коже сохранились эмбриональные волосы (lanugo), то при склеивании их сальным секретом образуется так называемая щетинка. После отторжения корки на 6–8-й день кожа приобретает нормальный вид. Состояние ребенка при сальном ихтиозе не нарушается, лечения не требуется. Уход за кожей осуществляется проведением теплых ванн с последующим смазыванием ее кремами. Дифференцируют сальный ихтиоз с врожденным.

Милиумы (Milia = просы) – мелкие эпидермальные кисты, которые развиваются из сальных желез vellusных (пушковых) волос. Встречаются более чем у 50% зрелых новорожденных. Появляются милиумы с момента рождения, представляют собой папулы беловато-желтого цвета размером от 1,0 до 2,0–2,5 мм (размер просыаного зерна,

милиума). Обычно располагаются в области лба, на носу и щеках, а у недоношенных детей могут встречаться даже на туловище и конечностях. Эти элементы являются эпидермальными ретенционными кистами, содержащими, помимо густого сала, роговые чешуйки. В течение 3–4 недель милиумы исчезают. Лечение не требуют [9].

ПОГРАНИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Потница (Miliaria) – реакция детского организма на перегревание, связанная с закупоркой потовых желез вследствие их функциональной незрелости и особенностями строения: в отличие от взрослых, выводные протоки потовых желез в эпидермисе детей грудного возраста обычно прямые, а не штопорообразно извилистые. Результатом их незрелости является частая закупорка эккринных потовых желез кератиновыми пробками. Потница наблюдается примерно у 15% новорожденных. Она вызвана временной закупоркой выводных протоков эккринных потовых желез. Появлению потницы способствует высокая температура окружающего воздуха или перегревание (перекутывание), повышенная влажность помещений, в которых находятся новорожденные. Различают кристаллическую и красную потницу. При кристаллической милиарии закупорка протоков потовых желез происходит на уровне рогового слоя. На коже появляются мелкие пузырьки без воспалительного компонента, наполненные прозрачным содержимым. Размеры пузырьков до 1 мм. При красной потнице уровень закупорки протоков потовых желез более глубокий. Высыпания представлены мелкими эритематозными папулами и папуло-везикулами. Локализация высыпаний любая, но чаще они появляются на закрытых одеждой участках кожи (туловище, подмышечные и паховые области). При выраженном гипергидрозе потница появляется на лице, шее и волосистой части головы. Несмотря на то, что по своей сути потница является физиологическим состоянием, нередко она осложняется присоединением вторичной бактериальной (пиококковой) инфекции, вследствие чего развивается уже воспаление в виде везикулопустулеза, в более тяжелых случаях даже развиваются абсцессы потовых желез. При лечении потницы обычно используют ванны с перманганатом калия, подсушивающие средства в виде присыпок. Профилактика заключается в обеспечении адекватного температурного режима, ежедневного купания, воздушных ванн и закаливания [1, 2, 9, 14, 23].

Угри новорожденных (Acne neonatorum) возникают у новорожденных на 2–3-й неделе жизни, чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек. Причина возникновения этого состояния окончательно не ясна, их появление обычно связывают с гормональной стимуляцией сальных желез материнскими андрогенами. Угри чаще появляются и дольше сохраняются у детей, находящихся на грудном вскармливании. Высыпания обычно располагаются на лице в области щек, на лбу и на носу в виде мелких папул и пустул, окруженных венчиком гиперемии. Реже подобные элементы появляются на груди и плечах. Процесс на

коже напоминает таковой при подростковых вульгарных угрях и связан с послеродовой гормональной перестройкой в организме матери [14, 23–26]. При единичных пустулезных элементах лечение заключается в обработке кожи дезинфицирующими 30–40%-ми спиртовыми растворами 1–2%-й салициловой кислоты, присыпкой, содержащей неомицин и бацитрамин, салицилово-цинковой пастой. Возможно использование наружных антифунгальных средств. Может потребоваться коррекция диеты матери: назначается молочно-растительная диета и увеличение объема жидкости. При распространенной форме угрей с выраженной пустулизацией назначается системная антибактериальная терапия с учетом чувствительности патогенной флоры и специфические бактериофаги.

Токсическая эритема новорожденных наблюдается почти у половины новорожденных детей на 2–5-й день жизни. Современные исследования подтверждают гипотезу об избыточной реакции иммунной системы на первую колонизацию кожи непатогенными микроорганизмами [4, 9]. Кроме этого, установлено, что в формировании токсической эритемы может играть роль употребление кормящей грудью матерью в пищу в первое время после родов большого количества продуктов, являющихся облигатными аллергенами (шоколад, сгущенное молоко, рыба, цитрусовые и др.). Чаще всего это состояние рассматривается как первые проявления аллергии (как и сухость кожи, гиперемия щек и т.д.). В клинической картине заболевания различают ограниченную и генерализованную формы. При ограниченной токсической эритеме на коже разгибательных поверхностей конечностей, туловища, ягодиц появляются единичные мелкие (милиарные и лентиккулярные) пятнистые и уртикарные элементы ярко-розового цвета, в центре лишь некоторых можно увидеть везикулу. Состояние ребенка при этом не нарушается. При генерализованной форме высыпания обильные, полиморфные с преобладанием папуло-везикул, уртикарий и даже пустул, склонных к быстрому распространению и слиянию. Общее состояние ребенка, как правило, не нарушается.

К наиболее распространенным повреждениям кожи у детей первого года жизни относят **пеленочный (контактный) дерматит**, распространенность которого может составлять до 50% [5]. Наиболее часто контактный дерматит развивается в тех местах, которые непосредственно контактируют с подгузником. В большей степени поражаются ягодицы и гениталии. Вначале возникают пятна с эритемой различной интенсивности, затем кожа в местах поражения становится отечной, иногда шелушится, в дальнейшем могут появляться папулезные высыпания. У детей, которые длительно находятся в подгузниках с плохой абсорбцией ночью, возможно появление на поверхности кожи эрозий, а иногда даже язв, может присоединяться вторичная инфекция. Пеленочный дерматит по типу простого контактного дерматита более характерен для детей первого месяца жизни, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями кожи [1, 2, 24, 28].

УХОД ЗА КОЖЕЙ

Уход за кожей включает удаление продуктов жизнедеятельности (мочи и кала), очищение кожи щадящими моющими средствами, защиту кожи от действия раздражающих факторов. Несомненна важность правильного ухода за кожей младенца как основного элемента профилактики дерматита. Защита чувствительной кожи новорожденных, а также поддержка целостности и здорового состояния кожного барьера — важные задачи, которые стоят перед специалистами в неонатальный период: обеспечение ухода за кожей в этот период может оказать влияние на ее здоровье в дальнейшем. Понимание уникальных отличий кожи новорожденных детей необходимо для осуществления повседневного ухода, в том числе для купания, ухода за пуповинным остатком (пупочной ранкой) и нанесения смягчающих/увлажняющих средств на сухую кожу. В последние годы были пересмотрены некоторые практические подходы к уходу за новорожденными, в том числе в плане отказа от излишней «гигиенической активности». При этом основные составляющие ухода за здоровой и поврежденной кожей младенца остаются неизменными и основываются на понимании анатомо-физиологических особенностей его кожи как одной из важнейших функциональных систем. Тактика ухода за кожей новорожденного должна быть направлена в первую очередь на предотвращение потенциально вредных воздействий факторов среды и требует смены действий: от изучения того, какой продукт или режим могут быть полезными, к тому, как возможное вмешательство может привести к непредвиденным негативным последствиям [1].

При повседневном гигиеническом уходе за кожей младенца используются различные детские кремы и масла, смягчающие и увлажняющие кожу (эмоленты), которые разработаны с учетом особенностей кожи (pH-сбалансированные, гипоаллергенные). Они делятся на очищающие (шампуни, пены для ванны, мыло, лосьоны), защищающие (масла, присыпки), питающие (кремы). В настоящее время существует большое разнообразие таких средств, поэтому необходимо понимание, в каких случаях какое средство использовать наиболее целесообразно, а в каких бесполезно или даже вредно.

Нежная и чувствительная кожа ребенка требует мягкого, но тщательного очищения. Для этого используются щадящие моющие средства и средства по уходу. Условно все средства для ухода за детьми можно разделить на четыре основные категории:

- лосьон детский;
- крем детский;
- масло детское;
- защитный (барьерный) крем.

Для утреннего очищения кожи (умывания) рекомендуется использовать **лосьон детский**, который не содержит в своем составе спирта. Его основное предназначение — очищение и увлажнение кожи, когда ее очистка от загрязнения при помощи воды и обычных моющих средств оказывается затруднена. Детский лосьон обычно используется утром — при проведении утреннего туалета ребен-

ка; он не оставляет жирной пленки на коже. У некоторых производителей детские лосьоны носят название «молочко». Существуют также специальные лосьоны для защиты детской кожи от солнца [24, 25, 28–32].

Крема и мази. В повседневном уходе за кожей новорожденного необходимо использовать различные средства для смягчения сухой кожи, уменьшения потерь воды через кожу (например, при фототерапии), для профилактики или заживления уже поврежденной кожи, для предупреждения пеленочного дерматита. С этой целью рекомендуются использовать средства по уходу, содержащие пантотеновую кислоту или ее производное – декспантенол, который в настоящее время входит в состав большинства средств по уходу за кожей новорожденных, детей первых лет жизни и старше. Необходимо использовать проверенные на предмет эффективности и безопасности средства, например на основе декспантенола, который переходит в организме в пантотеновую кислоту, которая является составной частью кофермента А и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене. Благодаря этим свойствам декспантенол стимулирует регенерацию кожи, слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон, за счет этого оказывая регенерирующее – улучшающее эпителизацию кожи, метаболическое и слабое противовоспалительное действие [9, 33].

После умывания и других гигиенических процедур, которые в течение дня должны проводиться неоднократно, необходимо защитить кожу ребенка от смывания собственного защитного слоя. Для ухода при физиологическом шелушении можно использовать средства, которые будут увлажнять и питать сухую кожу, улучшать регенерацию клеток и предотвращать развитие уже патологических состояний. К таким средствам относятся детский крем, который является основным средством ухода за кожей ребенка. В состав крема могут входить производное пантотеновой кислоты (декспантенол); жир норки; глицерин (пищевой или растительный); масла кокоса, какао, ши, абрикосовых косточек, ростков пшеницы, оливковое; экстракты череды, фенхеля, календулы, ромашки; оксид цинка; витамины группы А, В, С, Е; природный консервант сорбат калия (в зависимости от производителя). Детский крем обладает увлажняющим и противовоспалительным действием, поэтому предусмотрено его неоднократное применение в течение дня (от двух до пяти раз) с нанесением практически на всю поверхность кожного покрова. Для ухода за нежной детской кожей применяют различные варианты средств – кремы и мази с одинаковыми активными действующими веществами.

В чем различие между кремом и мазью? При рекомендации родителям средств ухода за кожей необходимо помнить, что разные формы одного и того же средства обладают разным механизмом действия. Крем имеет более легкую текстуру, в отличие от мази, поэтому его рекомендуют применять для профилактики и лечения легких опрелостей. Крем желательно наносить после купания и при каждой смене подгузника. Необходимо наносить средства на кожу тонким слоем, очень бережно, мягко, не

растирать [2, 25, 29, 30–32, 33, 35]. Мази обычно, благодаря содержанию ланолина и пчелиного воска, создают дополнительный защитный слой в виде пленки на коже, способствуя удержанию влаги и препятствуя повреждению кожи (более длительное действие по сравнению с быстро впитывающимся кремом), в то время как крем, проникая во все слои кожи, способствует восстановлению целостности кожных покровов [9, 12, 29, 33]. Мазь рекомендуют наносить на лицо ребенка в условиях повышенной сухости и солнечной активности, а также в холодное время года.

Масло детское образует тонкую пленку, защищающую кожу от влаги, смягчает сухость и позволяет устранить раздражение небольшой выраженности. Детское масло способствует улучшению эластичности кожи ребенка. Помимо смягчающего действия, масло оказывает на кожу согревающий и успокаивающий эффект. Стоит помнить: для того чтобы кожа дышала, нельзя без особых показаний наносить масло на всю поверхность кожи ребенка, как это делают некоторые родители.

Детское масло также может использоваться при проведении массажа детям грудного и раннего возраста [12, 27, 28].

При наличии себорейных корочек на волосистой части головы можно размягчить их, смазав детским маслом за несколько часов до купания, что позволит во время мытья головы или после быстро удалять размягченные корочки, вычесывая их мягкими щетками [11, 13, 14, 28].

При применении перечисленных средств для ухода родители допускают частую ошибку, которая может приводить к нарушению функции кожи, – это нанесение косметического средства на кожу ребенка непосредственно из тюбика или флакона. Косметическое средство (масло, лосьон, молочко, крем, присыпка) сначала нужно наносить на чистые руки родителей и только потом тонким слоем смазывать кожу ребенка. Обязательно потом нужно удалить с кожи излишки средства [28, 31].

Помимо перечисленных выше лосьонов, кремов и масла, следует упомянуть также барьерный крем и детскую присыпку, также оберегающие нежную кожу ребенка от возникновения пеленочного дерматита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая все особенности кожи ребенка, можно понять причину частоты возникновения пеленочного дерматита. В последние годы благодаря широкому использованию промышленных подгузников, обладающих хорошими гигроскопическими свойствами, количество пеленочных дерматитов уменьшилось. Однако по-прежнему пеленочный дерматит является частым полиэтиологическим патологическим состоянием кожи младенца, провоцируется сочетанием ряда неблагоприятных факторов: физических, химических, биологических и социальных. Поверхность кожи, контактирующая с мочой и калом внутри подгузника, избыточно увлажняется, роговой слой разрыхляется, вследствие этого снижаются барьерные функции эпидермиса и кожа становится более чувствительной и ранимой. Необходимо напоминать родителям, что не следует при-

менять очищающие средства в большом количестве. Так, например, мыло может раздражать кожу из-за щелочных компонентов, а синтетические моющие средства (пены для ванны, шампуни) – вследствие производимого ими обезжиривающего эффекта. Раздражение кожи может быть вызвано не только составом моющего средства и его высокой концентрацией, но и продолжительностью и частотой купания, а также температурой воды, типом используемых полотенец и губок. Учитывая тонкий слой кожи, легкость травматизации после гигиенических процедур, кожу ребенка нужно не вытирать, а промакивать мягкими хлопчатобу-

мажными салфетками, пеленками. Иногда дети плохо переносят втирание в кожу смягчающих средств (крема, масла), поскольку это может вызывать задержку потоотделения и мацерацию. Избыточное применение масел затрудняет дыхательную функцию кожи. Косметические средства ухода за кожей надо подбирать индивидуально для каждого ребенка. Главным критерием выбора является их хорошая переносимость [12, 26–28].



Поступила / Received 23.09.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2019
Принята в печать / Accepted 25.12.2019

Список литературы

- Горланов И.А., Леина Л.М., Миляевская И.Р. Кожа новорожденных: дифференциальная диагностика патологических состояний, особенности ухода. *Медицинский совет*. 2013;(2–3):41–49. doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-3-41-49.
- Рюмина И.И., Зубков В.В. Уход за кожей новорожденного. *Медицинский совет*. 2017;(9):32–37. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-32-37.
- Marchini G., Lindow S., Brismar H., Stabi B., Berggren V., Ulfgren A.K. et al. The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1127–1134. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05014.x.
- Иванова Н.А., Костракина Л.Н. Опыт применения бепантена и бепантена плюс в лечении atopического дерматита у детей. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2005;(1):39–41. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2005/opyt_primeneniya_bepantena_i_bepantena_plus_v_lechenii_atopicheskogo_dermatita_u_detey/
- Беляева И.А. Современные рекомендации по уходу за кожей новорожденного: традиции и инновации (обзор литературы). *ПМЖ*. 2018;(2):125–128. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Sovremennye_rekomendacii_pouhodu_zakozhey_novorozhdennogo_tradicii_innovacii_obzor_literatury/#ixzz528yxjBz
- Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belilovsky C., Hachem J.-P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
- Fluhr J.W., Darlenski R., Taieb A. et al. Functional skin adaptation in infancy – almost complete but not fully competent. *Experimental Dermatology*. 2010;19(6):483–492. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01023.x.
- Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Мачнева Е.Б. Правильный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста: что нужно знать педиатру. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2016;(1):24–30. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2016/pravilnyy_ukhod_za_kozhey_novorozhdennykh_i_detey_rannego_vozrasta_chno_nuzhno_znat_pediatru/
- Яцык Г.В., Акоев Ю.С. Клиническая эффективность различных средств по уходу за кожей новорожденных на основе D-пантенола. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2004;6(2):41–43. Режим доступа: <http://old.consilium-medicum.com/media/pediatrics/pediatrics-04-2002.shtml>
- Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):345–353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.
- Гончарова О.В. Основные правила ухода за кожей ребенка первых месяцев жизни. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2013;(3):5–9. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2013/osnovnye_pravila_ukhoda_za_kozhey_rebenka_pervykh_mesyatsev_zhizni/
- Рыбкина Н.Л. Современные подходы к уходу за кожей новорожденного: тактика педиатра. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;(7(6)):84–89. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-podhody-ku-ukhodu-za-kozhey-novorozhdennogo-taktika-pediatra>
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(6):135–139. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15590178>
- Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. СПб.: Сотис; 1994.
- Гепне Н.А., Белоусова Н.А., Пахомова О.А., Им В.В. Профилактика пеленочного дерматита. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2002;5(10):33–35. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/02_10c/34.shtml
- Atherton D., Mills K. What can be done to keep babies' skin healthy? *RCM Midwives*. 2004;7(7):288–290. Available at: https://www.researchgate.net/publication/8396378_What_Can_Be_Done_to_Keep_Babies'_Skin_Healthy
- Blume-Peytavi U., Hauser M., Stamatas G.N., Pathirana D. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1–14. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x.
- Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz, Ryumina I., Stalder J.-F., Torrello A., Cork M.J. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(3):311–321. doi: 10.1111/pde.12819.
- Hoeger P., Enzmann C. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):256–262. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x.
- Fluhr J.W., Elias P.M. Stratum corneum pH: Formation and function of the "acid mantle". *Exogenous Dermatology*. 2002;1(4):163–175. doi: 10.1159/000066140.
- Gregory K. Microbiome aspects of perinatal and neonatal health. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2011;25(2):158–162. doi: 10.1097/JPN.0b013e3182169346.
- Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN). New Neonatal Skin Care Evidence-Based Practice Guideline. *Nursing for Women's Health*. 2013;17(6):545–546 2013. doi: 10.1111/1751-486X.12085.
- Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2006;19(6):296–302. doi: 10.1159/000094670.
- Darmstadt G.L., Dinlos J.G. Neonatal Skin Care. *Pediatric Clinics of North America*. 2000;47(4):757–782. doi: 10.1016/S0031-3955(05)70239-X.
- Дел Россо Д. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(2):21–31. doi: 10.25208/0042-4609-2016-0-2-21-31.
- Kanada R.N., Merin M.R., Munden A., Friedlander S.F. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *The J of Pediatr*. 2012;161(2):240–245. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.052.
- Студеникин В.М., Студеникина И.И. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейрорепаративные аспекты. *Лечащий врач*. 2008;(3):66–70. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910422/>
- Белоусова Н.А., Белоусова Е.Г. Уход за ребенком раннего возраста. *Лечащий врач*. 2007;(1):14–17. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534603/>
- Odio M., Friedlander S.F. Diaper dermatitis and advances in diaper technology. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(4):342–346. Available at: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fulltext/2000/08000/Diaper_dermatitis_and_advances_in_diaper.11.aspx
- Madison K.C. Barrier function of the skin: 'la raison d'être' of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):231–241. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
- Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Уход за кожей детей первых лет жизни. *Лечащий врач*. 2004;(10). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2004/10/4531888/>
- Little K., Cutcliffe S. The safe use of children's toys within the healthcare setting. *Nurs Times*. 2006;102(38):34–37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17017580>.
- Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г., Антипова Н.Б. Применение наружных дерматологических средств серии Бепантен у детей первых лет жизни. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2010;(2):64–67. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2010/primeneniye_naruzhnykh_dermatologicheskikh_sredstv_serii_bepanten_u_detey_pervykh лет_zhizni/
- Lavender T., Bedwell C., Roberts S.A., Hart A., Turner M.A., Carter L.-A., Cork M.J. Randomized, controlled trial evaluating a baby wash product on skin barrier function in healthy, term neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42:203–214. doi: 10.1111/1552-6909.12015.
- Ramos-e-Silva M., Boza J.C., Cestari T.F. Effects of age (neonates and elderly) on skin barrier function. *Clinics in Dermatology*. 2012;30(3):274–276. doi: 10.1016/j.clinidermatol.2011.08.024.

References

- Gorlanov I.A., Leina L.M., Milyavskaya I.R. Skin of newborns: differential diagnosis of pathological conditions and care. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2013;(2-3):41-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-3-41-49.
- Ryumina I.I., Zubkov V.V. Newborn skin care. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):32-37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-32-37.
- Marchini G., Lindow S., Brismar H., Stabi B., Berggren V., Ulfgren A.K. et al. The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1127-1134. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05014.x.
- Ivanova N.A., Kostakina L.N. The experience of using bepanten and bepanten plus in the treatment of atopic dermatitis in children. *Consilium medicum. Pediatrics*. 2005;(1):39-41. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2005/opyt_prime-neniya_bepantena_i_bepantena_plus_v_lechenii_atopicheskogo_dermatita_u_detey/
- Belyaeva I.A. Current recommendations for a newborn's skin care: traditions and innovations (literature review). *RMZH = RMJ*. 2018;2:125-128. (In Russ.) Available at https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Sovremennye_rekomendacii_pouhodu_zakoghey_novorozhdennogo_tradicii_innovacii_obzor_literatury/#ixzz5z8yxjBZ.
- Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belilovsky C., Hachem J.-P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483-490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
- Fluhr J.W., Darlenski R., Taieb A. et al. Functional skin adaptation in infancy – almost complete but not fully competent. *Experimental Dermatology*. 2010;19(6):483-492. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01023.x.
- Zakharova I.N., Pshenichnikova I.I., Machneva E.B. Proper skin care for newborns and young children: what a pediatrician needs to know. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2016;(1):24-30. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2016/pravilnyy_ukhod_z_kozhey_novorozhdennykh_i_detey_rannego_vozrasta_chno_nuzhno_znat_pediatru/
- Yatsyk G.V., Akoev Yu.S. Clinical efficacy of various skin care products for newborns based on D-panthenol. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2004;(2):41-43. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatric/04_02/22.shtml.
- Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):345-353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.
- Goncharova O.V. Basic rules of skin care of the child of the first months of life. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2013;(3):5-9. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2013/osnovnye_pravila_ukhoda_z_kozhey_rebenka_pervykh_mesyatsev_zhizni/
- Rybkin N.L. Modern approaches to newborn skin care: pediatrician's tactics. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of modern clinical medicine*. 2014;7(6):84-89. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-podhody-k-uhodu-za-kozhey-novorozhdennogo-taktika-pediatra>.
- Aravitskaya E.R., Sokolovsky E.V. Skin barrier properties and basic care: innovations in theory and practice. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010;(6):135-139. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15590178>.
- Zver'kova F.A. *Skin diseases of young children*. Saint Petersburg: Sotiss; 1994. (In Russ.)
- Geppe N.A., Belousova N.A., Pakhomova O.A., Im V.V. Prevention of diaper dermatitis. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2002;5(10):33-35. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/02_10c/34.shtml.
- Atherton D., Mills K. What can be done to keep babies' skin healthy? *RCM Midwives*. 2004;7(7):288-290. Available at: https://www.researchgate.net/publication/8396378_What_Can_Be_Done_to_Keep_Babies'_Skin_Healthy.
- Blume-Peytavi U., Hauser M., Stamatatos G.N., Pathirana D. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1-14. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x.
- Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz, Ryumina I., Stalder J.-F., Torrello A., Cork M.J. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatric Dermatol*. 2016;33(3):311-321. doi: 10.1111/pde.12819.
- Hoeger P., Enzmann C. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):256-262. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x.
- Fluhr J.W., Elias P.M. Stratum corneum pH: Formation and function of the "acid mantle". *Exogenous Dermatol*. 2002;1(4):163-175. doi: 10.1159/000066140.
- Gregory K. Microbiome aspects of perinatal and neonatal health. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2011;25(2):158-162. doi: 10.1097/JPN.0b013e3182169346.
- Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN). New Neonatal Skin Care Evidence-Based Practice Guideline. *Nursing for Women's Health*. 2013;17(6):545-546 2013. doi: 10.1111/1751-486X.12085.
- Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2006;19(6):296-302. doi: 10.1159/000094670.
- Darmstadt G.L., Dinlos J.G. Neonatal Skin Care. *Pediatric Clinics of North America*. 2000;47(4):757-782. doi: 10.1016/S0031-3955(05)70239-X.
- Del Rosso J.Q. Cutaneous rosacea: a thorough overview of pathogenesis, clinical presentations, and current recommendations on management. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2016;(2):21-31. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2016-0-2-21-31.
- Kanada R.N., Merin M.R., Munden A., Friedlander S.F. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *The J of Pediatr*. 2012;161(2):240-245. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.052.
- Studenikin V.M., Studenikina N.I. Skin Care of children of the first years of life: neuropediatric aspects. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2008;(3):66-70. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910422/>
- Belousova N.A., Belousova E.G. Early childhood Care. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2007;(1):14-17. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534603/>
- Odio M., Friedlander S.F. Diaper dermatitis and advances in diaper technology. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(4):342-346. Available at: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fultext/2000/08000/Diaper_dermatitis_and_advances_in_diaper.11.aspx.
- Madison K.C. Barrier function of the skin: 'la raison d'être' of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):231-241. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
- Keshishian E.S., Sakharova E.S. Skin Care children during the first years of life. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2004;(10). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2004/10/4531888/>
- Little K., Cutcliffe S. The safe use of children's toys within the healthcare setting. *Nurs Times*. 2006;102(38):34-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17017580>.
- Kotlukov V.K., Kuzmenko L.G., Antipova N.V. The application of the external dermatological Agent of the series Bepanten in children during the first years of life. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2010;(2):64-67. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2010/primenenie_naruzhnykh_dermatologicheskikh_sredstv_serii_bepanten_u_detey_pervykh_let_zhizni/
- Lavender T., Bedwell C., Roberts S.A., Hart A., Turner M.A., Carter L.-A., Cork M.J. Randomized, controlled trial evaluating a baby wash product on skin barrier function in healthy, term neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42:203-214. doi: 10.1111/1552-6909.12015.
- Ramos-e-Silva M., Boza J.C., Cestari T.F. Effects of age (neonates and elderly) on skin barrier function. *Clinics in Dermatology*. 2012;30(3):274-276. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.024.

Информация об авторе:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней Клинического института здоровья детей им. Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Москва, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1; e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Information about the author:

Lada S. Starostina, Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, Pulmonologist, Neonatologist, Children's Clinical University Hospital, Associate Professor of Chair for Children Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, 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); 19, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991; e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Ингаляционные глюкокортикостероиды в оториноларингологии

Т.И. Гаращенко^{1,2}, ORCID: 0000 0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru
Г.Д. Тарасова^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В настоящее время наблюдают широкое внедрение в оториноларингологическую практику ингаляционных глюкокортикостероидов, что объясняется их локальным воздействием и низкой биодоступностью, а также доказанной высокой терапевтической эффективностью при различных формах риносинусита, аденоидита и аллергического ринита (АР). Целесообразность использования ингаляционных глюкокортикостероидов закреплена в международных согласительных документах. Так, эту группу препаратов рекомендовано использовать при остром поствирусном и бактериальном риносинусите, хроническом риносинусите, полипозном хроническом риносинусите и в послеоперационном периоде при вмешательстве в полости носа и на околоносовых пазухах.

В последнее время в связи с ухудшением экологической обстановки в мире и усовершенствованием диагностики сенсibilизации увеличилось число пациентов, страдающих аллергическим ринитом. Ингаляционные глюкокортикостероиды включены в комплекс лечения среднетяжелого и тяжелого течения интермиттирующего и персистирующего аллергического ринита.

Доказана эффективность применения ингаляционных глюкокортикостероидов при неаллергическом эозинофильном рините. В комплексной терапии аденоидов и хронического аденоидита также с высокой степенью эффективности используют ингаляционные глюкокортикостероиды, особенно при сопутствующем аллергическом рините, что позволяет таким пациентам избежать инвазивных методов лечения, включая аденотомию.

Особо тяжелое течение риносинусита и аденоидитов наблюдают у больных с аллергией. В этой ситуации целесообразность использования ингаляционных глюкокортикостероидов доказана.

Одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов этой группы является флутиказона пропионат – Фликсоназе, особенно при наличии у пациента сенсibilизации к ингаляционным аллергенам. Описаны достоинства и возможные побочные эффекты флутиказона пропионата.

Авторы приводят результаты собственного исследования, в котором использовали флутиказон пропионат в комплексном лечении детей с затруднением носового дыхания, обусловленного аденоидами и различными формами аллергического ринита. В результате 3-месячного лечения и наблюдения у 95,2% пациентов восстановилось носовое дыхание и была исключена необходимость оперативного удаления аденоидов.

Ключевые слова: ингаляционные глюкокортикостероиды, флутиказона пропионат, риносинусит, аллергический ринит, аденоидит

Для цитирования: Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д. Ингаляционные глюкокортикостероиды в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2020;(1):50-58. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-50-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhaled glucocorticosteroids in otorhinolaryngology

Tat'yana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000 0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru
Galina D. Tarasova^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency; 30/2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Currently, there is a wide introduction of inhaled glucocorticosteroids (InGCS) into otorhinolaryngological practice, which is explained by their local impact and low bioavailability, as well as proven high therapeutic effectiveness in various forms of rhinosinusitis (RS), adenoiditis and allergic rhinitis (AR). The feasibility of using InGCS enshrined in international consensus documents. Thus, this group of drugs is recommended for use in acute postviral and bacterial MS, chronic MS, polypous chronic rhinosinusitis, and in the postoperative period when intervening in the nasal cavity and in the paranasal sinuses.

Recently, due to the deterioration of the environmental situation in the world and in connection with the improvement of the diagnosis of sensitization, the number of patients suffering from AR has increased. InGCS are included in the complex of treatment of moderate and severe course of intermittent and persistent AR.

The effectiveness of InGCS in non-allergic eosinophilic rhinitis has been proved.

In the complex therapy of adenoids and chronic adenoiditis, InGCS is also used with a high degree of efficiency, which allows such patients to avoid invasive treatment methods, including adenotomy. Particularly severe course of RS and adenoids is observed in patients with allergies. In this situation, the feasibility of using InGCS has been proven.

One of the most effective and safe drugs in this group is fluticasone propionate (FP) - Flixonase, especially if the patient is sensitized to inhaled allergens. The advantages and possible side effects of FP are described.

The authors cite the results of their own research, which used FP in the complex treatment of children with nasal breathing difficulties caused by adenoids and various forms of AR. As a result of 3 months of treatment and follow-up, 95.2% of patients recovered nasal breathing and no need for surgical removal of adenoids.

The authors consider the feasibility and effectiveness of using inhaled glucocorticosteroids in the treatment of major diseases of the ENT organs, such as various forms of rhinosinusitis (RS), allergic and non-allergic rhinitis, and adenoiditis. It is emphasized that this group of drugs has an evidence base and is included in the main concession documents on otorhinolaryngology. Their advantages, pharmacotherapy and possible side effects are noted. The advantages of the drug fluticasone propionate (Flixonase), the relevance and advantages of its use are highlighted. The paper presents the authors own observations in the treatment of patients with nasal polypos chronic RS with this drug.

Keywords: inhaled glucocorticosteroids, fluticasone propionate, rhinosinusitis, allergic rhinitis, adenoiditis

For citation: Garashchenko T.I., Tarasova G.D. Inhaled glucocorticosteroids in otorhinolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):50-58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-50-58.

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

ВВЕДЕНИЕ

В прошлом веке отношение к гормональным препаратам было крайне осторожным и их использовали лишь в чрезвычайных ситуациях. Сейчас, с появлением топических гормональных препаратов, обладающих низкой биодоступностью, они стали весьма популярны, особенно в оториноларингологии. Так, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИнГКС) в настоящее время вошли в гайдлайны и международные согласительные документы по лечению пациентов с риносинуситом (РС), аденоидитом и аллергическим ринитом (АР), то есть при самой распространенной ЛОР-патологии.

В соответствии с основными концессиальными документами [1, 2, 3] в комплекс терапии РС, аденоидита и АР с высоким уровнем доказательности входят топические глюкокортикостероиды (ГКС). Так, при лечении пациентов как с острой, так и с хронической формой РС (даже при наличии полипов) у детей и взрослых рекомендовано с уровнем доказательности А и уровнем рекомендаций А использование ингаляционных форм ГКС. Терапия топическими ГКС в ряде случаев может быть применена и при поствирусной форме острого РС, а при остром бактериальном РС при тяжелом течении эти лекарственные препараты следует назначать совместно с системными антибактериальными средствами. В послеоперационном периоде также согласно EPOS-12 целесообразно использовать ИнГКС. При хроническом РС (ХРС) эффект интраназальных ГКС развивается значительно медленнее и становится заметным только на 3-й неделе систематического лечения. Поэтому их назначают продолжительными курсами (от 3 месяцев) с целью воздействовать локально на воспалительный процесс, купировать отек в полости носа, восстановить проходимость естественных отверстий околоносовых пазух (ОНП) [1–5]. Так, было показано, что препарат флутиказона пропионат (ФП) можно считать неотъемлемой составляющей предоперационной меди-

каментозной терапии у пациентов с ХРС, протекающим на фоне круглогодичного АР, а также он помогает минимизировать проявления АР в послеоперационном периоде, которые могут спровоцировать ухудшение состояния пациента и течения основного заболевания [4].

В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой РС. За последние 10 лет отмечают рост заболеваемости РС в 3 раза [6]. По данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы, распространенность РС составляет 1420 случаев на 100 000 взрослого населения [7]. Информация о распространенности ХРС достаточно сильно варьирует из-за отсутствия общепринятого определения заболевания [8]. Так, в США ежегодно регистрируется до 32 млн случаев риносинусита, что соответствует поражению данной патологией 16% взрослого населения страны [9].

Распространенность АР среди детей, исходя из их самооценки (данные из вопросников), – 2–25% [10], среди взрослых – 1–40% [11, 12]. Распространенность подтвержденного диагноза АР среди взрослого населения Европы варьирует от 17 до 28,5% [11]. В России распространенность АР составляет 12,7–24%, однако частота этого заболевания значительно выше вследствие необратимости пациентов при легком и среднетяжелом его течении. Однако есть данные, что примерно 53% пациентов с выявленным АР не получают должного лечения [5, 13]. Особо выделяют форму локального АР, которая чаще имеет место в детском возрасте.

Клиническая картина АР в большой степени зависит от спектра сенсibilизации. Известно, что респираторная аллергия чаще начинается с моносенсibilизации, а по мере взросления ребенка увеличивается процент полисенсibilизации. Так, в возрасте до 11 лет полисенсibilизация составляет 54%, в подростковом возрасте – 61,7%, а у взрослых – 64,8% [14]. По другим данным, полисенсibilизация составляет 60–80%. Расширение

круга аллергенов ведет к тому, что снижается эффективность проводимой терапии и требуется повышение дозировок препаратов либо расширение диапазона необходимых лекарственных препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Клиника АР включает: ринорею, чихание, зуд крыльев носа, затруднение носового дыхания, которые могут проявляться с разной степенью выраженности. Наличие зуда легко выявить при общем осмотре пациента: он либо трет нос, либо выполняет движение ладонью снизу вверх, поднимая кончик носа (за счет чего формируется поперечная полоса на спинке носа), либо гримасничает (чаще дети). Нередко присоединяются симптомы аллергического конъюнктивита: покраснение и зуд век, слезотечение [15, 16]. Зуд может проявляться и в области твердого неба. «Синдром оральной аллергии» (СОА) обозначает совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистой оболочке рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсibilizацией при употреблении в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй. В основе СОА лежит перекрестная реактивность между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, возникающая из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотной последовательности молекул [16].

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Диагностика АР включает: анализ жалоб, данных аллергологического анамнеза и клиники, кожные скарификационные пробы (prick-тесты) с подозреваемыми аллергенами, с наиболее статистически вероятными для данного возраста и местности аллергенами, лаборатор-

ную диагностику: эксфолиативный цитологический анализ назального секрета (риноцитограмма), «Фадиа топ», позволяющий выявить в сыворотке крови уровни специфического IgE одновременно нескольких групп; аллерго-чип ImmunoCAP-исследование [15, 17]. В настоящее время в диагностику внедряют новую мультикомплексную систему ALEX на основе чипа для определения специфического IgE одновременно к 300 различным аллергокомпонентам и экстрактам в образце пациента. Этот анализ снижает риск «пропущенной» сенсibilizации, улучшает клиническую специфичность тестирования IgE, дает прогноз тяжести течения аллергического заболевания и помогает дать прогноз эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [18].

ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

У больных с АР в схему лечения при среднетяжелом и тяжелом течении входят топические ГКС (табл. 1). При тяжелом неконтролируемом течении АР в дополнение к назальным ГКС вполне обосновано назначение антигистаминных препаратов (АГП) II поколения и антилейкотриенов. При персистирующем течении терапевтический эффект оценивают на протяжении 2–4 недель. Если терапия эффективна, лечение необходимо продолжить минимум на 1 мес. Следует помнить, что действие топических ГКС заключается в снижении количества Т-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и тучных клеток в верхних дыхательных путях (ВДП) и высокой противовоспалительной активности, обусловленной тропностью к эпителию слизистой оболочки полости носа и хорошей растворимостью в назальном секрете, наиболее быстрым развитием клинического эффекта, регистрируемым уже через 12 ч от начала приема. При длительном их применении не наступает снижение противовоспалительного эффекта [4]. ИнГКС опосредованно приводят к снижению

● Таблица 1. Ступенчатая схема терапии аллергического ринита по ARIA

● Table 1. Step-by-step therapy scheme for allergic rhinitis by ARIA

Интерmittирующий аллергический ринит		Персистирующий аллергический ринит	
легкий	среднетяжелый	легкий	среднетяжелый
I ступень	II ступень		III ступень
• оральные или интраназальные H₁-блокаторы; • и/или деконгестанты; • или антилейкотриеновые средства (не в порядке предпочтения)	• ИнГКС или оральные либо интраназальные H₁-блокаторы; • и/или деконгестанты; • или антилейкотриеновые средства (либо интраназальные кромоны) (не в порядке предпочтения). • При персистирующем рините при улучшении в течение 2–4 недель продолжить лечение 1 мес, при отсутствии эффекта – ступень вверх		В порядке предпочтения: • ИнГКС; оральные H₁-блокаторы или антилейкотриеновые средства. При улучшении в течение 2–4 недель – ступень вниз и продолжить лечение в течение 1 мес. При отсутствии эффекта: • увеличить дозу ИнГКС; • при зуде и ринорее добавить ипратропиума бромид; • при зуде и чихании добавить H₁-блокаторы. При отсутствии эффекта решить вопрос о целесообразности хирургического лечения (например, полипов носа)
При наличии конъюнктивита добавить оральные H ₁ -блокаторы или интраокулярные H ₁ -блокаторы			
При наличии показаний рассмотреть возможность применения иммунотерапии аллергенами на любой ступени терапии			
При улучшении – ступень вниз, при ухудшении – ступень вверх			

гиперпродукции отделяемого, что вместе с восстановлением работы мукоцилиарного клиренса позволяет справиться с назальной обструкцией [19].

Адекватное лечение АР предупреждает развитие осложнений, таких как бронхиальная астма, РС, экссудативный средний отит [20].

В 2004 году было выполнено плацебоконтролируемое сравнительное исследование эффективности препарата ФП в дозе 200 мкг 1 раз в день в виде монотерапии, в виде комбинации с цетиризином 10 мг или монтелукастом 10 мг и в комбинации цетиризин и монтелукаст у пациентов с сезонным АР среднетяжелого и тяжелого течения. При этом и в ряде других исследований не выявили преимуществ монотерапии спреем ФП и сочетанном его использовании. Поэтому Фликсоназе® не показан для применения в комбинации с системными антигистаминными средствами¹ [21–24]. Ускоряет наступление противовоспалительного эффекта ФП при АР комбинация с сосудосуживающими препаратами, в частности оксиметазолином, что обусловлено повышением доступности ингалируемого стероида к ключевым зонам проявления АР в полости носа [25].

Ряд исследований показал, что не получено статистически значимой разницы при оценке влияния различных топических ГКС (флутиказона пропионата, флутиказона фуората или мометазона фуората) на симптомы АР (качество сна и жизни) [26].

НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В клинике особый интерес представляет неаллергический ринит (НАР), который характеризуют гиперреактивностью ВДП к неспецифическим факторам окружающей среды, таким как изменения температуры воздуха и влажности, табачный дым и резкие запахи, загрязнение окружающей среды. НАР так же, как и АР, связан с бронхиальной астмой, чаще встречается в среднем возрасте с выраженными симптомами, особенно по утрам, имеет менее благоприятное течение по сравнению с аллергическими формами, труднее поддается терапии лекарственными препаратами, может быть чувствительным к назначению топических препаратов капсаицина. Однако основным в терапии НАР является использование ИнГКС, которые при этой патологии по своей эффективности превосходят антилейкотриеновые и антигистаминные препараты. В соответствии с результатами контролируемых клинических исследований, выполненных в США, для лечения НАР были рекомендованы ФП и беклометазон (последний по сравнению с ФП имеет более высокую системную биодоступность и уступает ему по профилю безопасности) [5].

АДЕНОИДИТЫ

В международных рекомендациях по ведению детей с аденоидитами также рекомендовано использование

ИнГКС. Этим достигается предотвращение оперативного вмешательства, тем самым сохраняется функционирование адаптивного иммунитета [20].

Лечение аденоидов у детей обычно определяют в соответствии со степенью обструкции дыхательных путей и связанной с этим заболеваемостью. Основными методиками в соответствии с доказательной медициной являются использование ирригационной терапии (ИТ) и ИнГКС. В литературе имеются наблюдения консервативной терапии аденоидов. При этом пациентов при отсутствии выраженного обструктивного синдрома лечили назальными каплями ФП по 400 мкг в день в течение 8 недель. Контрольную группу обрабатывали физиологическим раствором. Все пациенты были вызваны для наблюдения каждые 4 недели. В конце 8 недель статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) наблюдали в группе, получавшей ФП, по сравнению с группой, получавшей ИТ. В конце 8 недель средний суммарный балл симптомов в группе, получавшей ФП, снизился с 13,7 до 2,9, в то время как балл в группе, получавшей ИТ, изменился с 14,8 до 14,6. После 8 недель лечения ФП начальная частота выявления аденоидов снизилась с 87 до 56%, а общее снижение составило 35,6%, а после 8 недель в контрольной группе эта частота снизилась с 87 до 85%. В результате в этом исследовании 76% пациентов не потребовалась операция, и они были исключены из списка ожидания аденотомии [27].

Особо следует отметить, что РС и аденоидит могут развиться и у пациентов, страдающих аллергией [28]. У них чаще происходит переход острой формы воспаления в хроническую, а распространенность инфекционных заболеваний была значительно выше у детей с симптомами аллергического заболевания (астма, АР или атопический дерматит) [29]. Аллергическое воспаление в полости носа изменяет местную микрофлору, повышая восприимчивость организма к развитию острого РС (ОРС) [30].

Существует множество теорий, объясняющих механизм взаимодействия ОРС и АР. Их объединяет общая мысль о том, что аллергическое воспаление формирует благоприятные условия для развития инфекции, к которым относят преобладание Th2-иммунного ответа, повреждение эпителиального барьера, нарушение мукоцилиарного клиренса, механическую обструкцию соустьев ОНП и др. [31].

Аллергический аденоидит определяется как наличие многочисленных ярко флуоресцирующих тучных клеток IgE, проявляющихся в формалино-фиксированной аденоидной ткани иммунофлуоресцентным методом. Так, в исследовании, выполненном L.S. Loesel, из 606 наблюдавшихся пациентов в 16,2% случаев была подтверждена аллергическая природа воспаления. При этом диагностические тесты выявили, что чувствительность составила 58% и специфичность – 89%. При этом близость и общая слизистая оболочка аденоидной ткани и слуховой трубы (СТ) обуславливает вовлечение в воспалительный процесс и среднего уха, чаще в виде экссудативного среднего отита [32, 33]. При аденоидите совместно с АР дисфункция СТ может также иметь функциональный компонент, связанный с аллергией.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Фликсоназе® рег. №: П N01 5682/01 от 08.04.09.

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Впервые глюкокортикоидные препараты в виде интраназальных спреев появились в 1973 г. Их использование без развития нежелательных системных побочных эффектов расширило возможности терапевтических подходов в оториноларингологии.

ФП для интраназального применения в общемировой практике стали использовать с начала 90-х годов. ФП представлял собой удачную попытку создания топического кортикостероида с выраженным противовоспалительным действием и минимальными системными побочными эффектами. Первоначально препарат был выпущен в виде водного назального спрея и впервые разрешен к клиническому применению 8 марта 1990 г. в Великобритании. Показания к назначению фирма-производитель (GlaxoWellcome) ограничила аллергическими ринитами (до сих пор это положение сохраняется, и полипы носа не значатся в списке показаний спрея ФП). К моменту появления ФП на фармацевтическом рынке уже существовали интраназальные ГКС препараты с низкой системной биодоступностью при местном применении, такие как бекламетазона дипропионат, будесонид, флунизолид и триамцинолона ацетонид. В сравнении с преднизолоном и дексаметазоном, чья системная биодоступность при интраназальном введении больше 80%, биодоступность этих препаратов была низка (44, 34, 20 и 44% соответственно), но все же их применение вызывало побочные эффекты. В отличие от них системная биодоступность назального спрея ФП в начале 90-х гг. оценивалась менее 1% (в настоящее время 0,51%), что послужило основанием к широкому внедрению препарата в практическую оториноларингологию (табл. 2).

Самые липофильные и высокоактивные глюкокортикоиды проявляют высокое сродство к ткани слизистой оболочки полости носа. Липофильность молекулы ФП в 3 раза выше, чем у бетаметазона дипропионата и в 300 раз выше, чем у будесонида. ФП относится к высокоактивным стероидам по отношению к воспалительным агентам [34].

● **Таблица 2.** Сравнение аффинности кортикостероидов к стероидным рецепторам в легких человека

● **Table 2.** Comparison of corticosteroid affinity to steroid receptors in the human lung

Кортикостероид	Относительная аффинность к стероидным рецепторам
Флуцинолона ацетонид	1,0
Беклометазон-17-монопропионат	3,3
Триамцинолона ацетонид	0,5
Флунизолид	0,45
Мометазона фураат	3,3
Будесонид	2,5
Флутиказона пропионат	5,0

При интраназальном применении спреев МФ и ФП в исследованиях были продемонстрированы сопоставимые уровни их системной биодоступности. Сочетание терапии интраназальными стероидами и монтелукастом, применяемое в течение месяца, оказывало более значимый и продолжительный положительный терапевтический эффект у детей с хроническим аденоидитом [35].

Препарат Фликсоназе (действующее вещество – флутиказона пропионат), обладающий противоаллергическим и противовоспалительным действием, относится к классу безрецептурных кортикостероидов для интраназального применения в России с 2015 г. Он оказывает быстрое противовоспалительное действие на слизистую оболочку полости носа, а его антиаллергический эффект проявляется уже через 2–4 ч после первого применения. Механизм действия ФП основан на подавлении пролиферации тучных клеток, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов. Также он уменьшает выработку медиаторов воспаления и других биологически активных веществ во время ранней и поздней фазы аллергической реакции. Группа топических ГКС ингибирует раннюю и позднюю фазу аллергического воспаления, предотвращает проникновение воспалительных клеток в слизистую оболочку полости носа и препятствуют экспрессии растворимых медиаторов, таких как гистамин, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон, лейкотриены и фактор некроза опухолей [23]. Недавние экспериментальные исследования выявили влияние ИнГКС на повышение экспрессии секреторного IgA, играющего важнейшую роль в местной иммунной защите. Так, данный иммуноглобулин нейтрализует патогены и экзотоксины, а также способствует их агглютинации, препятствует прикреплению микроорганизмов и вирусов к эпителию и их инвазии [31].

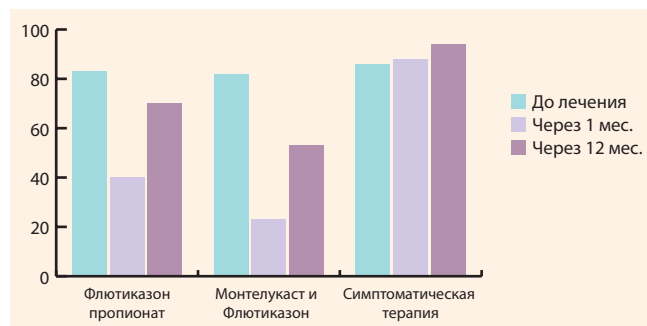
Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 ч после однократного введения спрея ФП в дозе 200 мкг. При интраназальном введении в рекомендованных дозах он практически не угнетает гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему.

По клиническим данным применения препарата ФП у детей в рекомендованных дозах, показатели оценки влияния на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую (ГГА) систему были в пределах физиологической и биологической нормы, и терапия не оказывала значительного влияния на скорость их роста [36]. Результаты годового двойного слепого исследования продемонстрировали, что водный спрей ФП в максимально рекомендованной суточной дозе (200 мг в одну половину носа однократно) эквивалентно плацебо не оказывал влияния на показатели роста у детей препубертатного периода (рис. 1) [37].

При регулярном применении ФП купирует назальные симптомы (заложенность носа, чихание и зуд в носу), облегчает глазные симптомы. ФП в форме интраназального спрея разрешен к применению у детей с 4 лет. Эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с персистирующим АР описана также в ряде крупных клинических исследований [28]. Многочисленные исследования использования спрея для носа ФП у детей с

● **Рисунок.** Динамика размеров глоточной миндалины на фоне разных вариантов терапии

● **Figure.** Dynamics of throat amygdala sizes on the background of different therapy options



АР не выявили значительных изменений роста или концентрации кортизола [29]. Системных побочных эффектов, в частности угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при использовании ИнГКС в рекомендованных дозировках отмечено не было [24, 35, 36].

Так, препарат ФП является неотъемлемой составляющей предоперационной медикаментозной терапии у пациентов с ХРС на фоне круглогодичного АР, а также помогает минимизировать проявления АР в послеоперационном периоде, которые могут спровоцировать ухудшение состояния пациента и течения основного заболевания. Исследование, проведенное в 2008 г., показало, что использование топических ГКС, в частности ФП в дозе 400 мкг в сутки в течение 14 дней, является эффективным средством лечения пациентов с АР, однако эффект от лечения быстро нивелируется после отмены препарата. Данный вид лекарственной терапии может использоваться повторными курсами, в те периоды, когда пациент отмечает усиление проявлений постназального синдрома – ощущения стекания слизи по задней стенке глотки [37].

Первой упомянула возможность применения спрея ФП при полипозных РС V.J. Lund в 1995 г. [38]. Разделяя лечение на основное и поддерживающее, автор рассматривала интраназальные спреи как поддерживающую терапию, направленную на сохранение эффекта основного лечения, и рекомендовала назначать их после того, как медикаментозным или оперативным путем достиглось клиническое улучшение [38].

Высокий терапевтический эффект при назначении ФП в послеоперационном периоде (после полипотомии) был получен в работе Д.И. Заболотного [44]. Так, через год после операции в группе получавших ФП спрей дважды в день не наблюдали рецидивы, в контрольной группе рецидивы отмечены в 30% случаев. В исследовании С.К. Боечко [45] рецидивы после полипозтомоидотомии в срок от 6 мес до 4 лет возникли лишь у 3 из 72 (4,2%) больных с полипозным ХРС, получавших спрей ФП 200 мкг/сут. Положительный эффект от назначения ФП в дозе 400 мкг/сут отмечал и А.С. Лопатин [46].

Многочисленные работы, выполненные во время испытаний препарата, показали, что ФП спрей в дозе от 50 до 1600 мг в день в течение от 2 недель до 12 месяцев

при лечении интермиттирующего и персистирующего АР не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [47]. В 2002 году P.D. Fowler и соавт. [48] подтвердили эти данные в отношении больных с полипозным РС, не установив значимого угнетения выделения эндогенного кортизола после 8 недель лечения каплями ФП в дозе 400 мкг в сутки.

Известно, что у части больных наблюдают резистентность к ИнГКС, особенно при полипозном ХРС, что в определенной мере связывают с наличием у них повышенного содержания β -изоформы глюкокортикоидного рецептора, отличающейся от обычной α -формы в области С-конца стероидсвязывающего домена. Как результат, этот рецептор не связывается с ГКС, более того, образуемый его гетеродимер действует как доминантный ингибитор α -изоформы рецептора [49, 50]. Повышенную экспрессию β -изоформы рецептора находят при стероидрезистентной астме и язвенном колите, возможно, что данный механизм нечувствительности свойственен многим органам и тканям, в том числе и полипам носа.

Еще одним из возможных механизмов нечувствительности к стероидам считается чрезмерная экспрессия транскрипционных факторов, таких как AP-1 и NF- κ B. Активаторный протеин (AP-1) и ядерный фактор каппа В, названный так из-за того, что первым среди множества открытых эффектов этого фактора была стимуляция синтеза к-легкой цепи иммуноглобулинов в В-лимфоцитах, которые индуцируют экспрессию целого ряда генов, кодирующих воспалительные медиаторы, и при этом сами факторы активируются воспалительными стимулами [3]. Считается, что противовоспалительный эффект ГКС опосредован через супрессию вышеуказанных транскрипционных факторов, и наоборот, повышенная экспрессия транскрипционных факторов ингибирует противовоспалительное их влияние.

Обычно спрей ФП очень хорошо переносится пациентами, но у лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к его компонентам возможно развитие побочных эффектов, таких как: редко реакции гиперчувствительности (бронхоспазм, сыпь, отек лица и языка, анафилактические реакции; жжение и зуд в носу; сухость слизистой оболочки носа; чихание; нарушение обоняния; перфорация или изъязвление перегородки носа; кандидозные инфекции в полости носа и/или глотки; кровотечения из носа. Риски носовых кровотечений увеличиваются при использовании более высоких доз ИнГКС [51]. Со стороны нервной системы: часто головная боль, ощущение неприятного вкуса и запаха. Со стороны органа зрения: очень редко – глаукома, катаракта, сухость и раздражение глаз. В связи с этим использование топических ГКС не должно превышать 90 дней без консультации врача.

В процессе исследования препарата ФП выработан способ его применения. Так, для взрослых и детей старше 12 лет: 1-я неделя – по два впрыскивания в каждую половину носа 1 раз в сутки (200 мг в сутки); со 2-й недели до 3 месяцев – по 1–2 впрыскивания в каждую половину носа 1 раз в сутки (100–200 мг в сутки). Для детей с 4 до 12 лет – по одному впрыскиванию в каждую половину носа 1 раз в сутки (100 мг в сутки). В этом возрасте

препарат следует использовать в течение максимально короткого периода времени. Эффект от приема препарата проявляется обычно на 3–4 день.

Показаниями к применению препарата ФП являются: лечение всех форм АР с возраста 4 лет; боль или ощущение давления в области околоносовых пазух; заложенность носа, чихание, насморк, зуд в носу; слезотечение.

К противопоказаниям следует отнести: повышенную чувствительность к ФП и другим компонентам препарата; возраст до 4 лет; недавно перенесенную травму носа или операцию в полости носа. Использование препарата ФП необходимо с осторожностью при лечении ВИЧ-инфекции, грибковых заболеваний, при приеме интраканоза и его аналогов, наличии глаукомы или катаракты, наличии инфекции в полости носа и околоносовых пазух.

Доказанная эффективность монотерапии препаратом ФП позволяет снизить лекарственную нагрузку при лечении АР.

ВЫВОДЫ

1. Монотерапия препаратом Фликсоназе является высокоэффективной для подавления не только симптомов всех видов АР, но глазных проявлений при нем.
2. При АР монотерапия препаратом Фликсоназе является достаточно высокоэффективной, не уступает по эффективности комбинированным схемам его лечения, включающим комплекс ФП с антигистаминными или с антилейкотриеновыми препаратами.
3. Флутиказона пропионат может быть высокоэффективным препаратом при патологии ЛОР-органов на фоне АР: при всех его формах, включая локальную, при всех формах риносинусита и при аденоидите.

Поступила / Received 25.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2020
Принята в печать / Accepted 20.01.2020

Список литературы

1. 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.
2. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
3. Orlandi R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6(S1):S3–S21. doi: 10.1002/alf.21694.
4. Кочетков П.А., Ракунова Е.Б. Особенности лечения хронического риносинусита у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-78-82.
5. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А. Лечение симптомов неаллергического ринита: оценка эффективности, безопасности и клинической эквивалентности генерика, содержащего флутиказона пропиона. *Лечащий врач*. 2012;(9):91. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/09/15435540/>
6. Лопатин А.С. (ред.), Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., Карпищенко С.А., Киселев А.В., Козлов В.С. и др. *Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации*. Москва: Практическая медицина; 2014. 64 с. Режим доступа: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
7. Туровский А.Б. Хронический синусит. Новые возможности медикаментозной терапии. *Полклиника*. 2013;(2):66–68. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302\(1\)/66-68.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302(1)/66-68.pdf).
8. Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рышков Д.Л., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*. 2012;(11):92–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18751240>.
9. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.Б., Шнайдер Н.А., Гайдуков С.С., Шарданов З.Н. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>.
10. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004;113(5):3–5. doi: 10.1177/000348940411305502.
11. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K.W., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
12. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C., Maspero J.F., Cingi C., Lopatin A. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):186–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x.
13. Рязанцев С.В., Гончаров О.И. Аллергический ринит. *Медицинский совет*. 2018;(20):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79.
14. Тарасова Г.Д. (ред.). *Аллергический риноконъюнктивит у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439555.html>.
15. Сергеев А.В., Мокроносова М.А. Синдром оральной аллергии. *Медицинская иммунология*. 2011;13(1):17–28. Режим доступа: doi: 10.15789/1563-0625-2011-1-17-28.
16. Протасов П.Г., Тарасова Г.Д., Мокроносова М.А., Бейлина В.Б., Казначеева Е.И. *Экспресс-цитологический анализ в дифференциальной диагностике заболеваний ЛОР-органов*. М.; 2006; 31 с. Режим доступа: <https://medznate.ru/docs/index-20580.html>.
17. Demoly P., Passalacqua G., Pfaff O., Sastre J., Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:2–5. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6.
18. Pelikan Z. Role of nasal allergy in chronic secretory otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2009;9(2):107–113. doi: 10.1007/s11882-009-0016-3.
19. Гарашенко Т.И., Бабкина Л.А. Применение препарата Фликсоназе у детей с аллергическими ринитами. В: *Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов*. Сборник научных трудов. М.: ПГМУ; 2001. С. 118–121.
20. Gonzalez C., Macías Fernández L.A., Butron J.L.M., Sih T.M., Chaverri-Polini J., Melendez Medina A.M. et al. *Pan-American Clinical Practice Guideline for Management of Acute Tonsillitis and Adenoid Hypertrophy*. Available at: <https://www.researchposters.com/Posters/AAOHNSF/AAO2012/SP450.pdf>.
21. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G., Di Gregoli A., Lo Bianco C. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(8):1329–1329. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.2075.1.x.
22. Benincasa C., Lloyd R.S. Evaluation of Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Spray Taken Alone and in Combination with Cetirizine in the Prophylactic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Drug Invest*. 1994;8(4):225–233. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03258482>.
23. Ratner P., Van Bavel J., Mohar D., Jacobs R.L., Hampel F., Howland W., Karwal R. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):141–147. doi: 10.1016/j.anai.2014.11.012.
24. Small M., Piercy J., Demoly P., Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin and Transl Allergy*. 2013;3. doi: 10.1186/2045-7022-3-33.
25. Baroody F.M., Brown D., Gavanescu L., DeTineo M., Naclerio R.M. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):927–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.037.
26. Demirhan H., Aksoy F., Özturan O., Yildirim Y.S., Veyseller B. Medical treatment of adenoid hypertrophy with "fluticasone propionate nasal drops". *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(7):773–776. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.051.
27. Гарашенко Т.И., Шимарева Е.В. Топическая кортикостероидная терапия в лечении аллергических аденоидитов у детей. *Materia Medica*. 2004;2:42–45.
28. Collins M.P., Church M.K., Bakhshi K.N., Osborne J. Adenoid histamine and its possible relationship to secretory otitis media. *The Journal of*

- Laryngology and Otolaryngology*. 1985;99(7):685–691. doi: 10.1017/S0022215100097486.
29. Chen C.F., Wu K.G., Hsu M.C., Tang R.B. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001;34(1):57–62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321129>.
 30. Choi C.H., Poroyko V., Watanabe S., Jiang D., Lane J., deTineo M. et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasalmicrobiota. *Am J Rhinology Allergy*. 2014;28(4):281–286. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4050.
 31. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(4):S434–S439. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70155-1.
 32. Вавилова В.П., Вайман О.А., Чернюк О.С., Караульнова Т.А., Гаращенко Т.И. Тактика ведения детей с сочетанной патологией лимфоузлов и аллергией. *Детская оториноларингология*. 2011;1:64–68. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1439.
 33. Кирдеева А.И., Косяков С.Я. Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):91–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29769197>.
 34. Loesel L.S. Detection of allergic disease in adenoid tissue. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(2):170–175. doi: 10.1093/ajcp/81.2.170.
 35. Marseglia G.L., Poddighe D., Caimmi D., Marseglia A., Caimmi S., Ciprandi G. et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(6):460–464. doi: 10.1007/s11882-009-0068-4.
 36. Aksoy F., Dogan R., Kocak I., Vayseller B., Ozturan O., Inciret S. Effect of Nasal Corticosteroid on Secretory Immunoglobulin A Measured in Rat Nasal Lavage: Experimental Study. *Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2015;153(2):298–301. doi: 10.1177/0194599815589073.
 37. Мокроносова М.А. Влияние назального спрея флутиказона пропионата на симптомы аллергического персистирующего ринита и эозинофилию назального секрета. *Фарматека*. 2004;(12):11–12. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5536>.
 38. Boner A.L. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):32–39. doi: 10.1067/mai.2001.115564.
 39. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F. Jr., Philpot E.E., Faris M.A., Kral K.M. et al. No Growth Suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23(6):407–413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528607>.
 40. Свистушкин В.М., Кочетков П.А., Щенникова Е.С., Карпова О.Ю. Место флутиказона пропионата в современном лечении аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):13–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733375>.
 41. Zitt M., Kosoglu T., Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Safety*. 2007;30(4):317–326. doi: 10.2165/00002018-200730040-00004.
 42. Lund V.J., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(5):513–518. doi: 10.1001/archotol.124.5.513.
 43. Ягудин Р.К., Внукова М.А. Флутиказона пропионат. 10 лет клинического применения в мировой практике в лечении полипоза носа. *Ринология*. 2005;(2):47–54. Режим доступа: <https://www.sites.google.com/site/entkazan/professional/articles/4-1>.
 44. Заболотный Д.И. Лечение больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, ассоциированными с бронхиальной астмой. *Украинский пульмонологический журнал*. 2000;(2):43–46. Режим доступа: [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj\(dop13\)2000.htm](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj(dop13)2000.htm).
 45. Боечко С.К. Интраназальні кортикостероїди в лікуванні алергічного риніту і поліпозного синуситу. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2002;(5):5–6.
 46. Лопатин А.С. Роль топической кортикостероидной терапии в лечении хронического полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 1999;(2):54–58. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174800&uri=index.html>.
 47. Bryson H.M., Faulds D. Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. *Drugs*. 1992;43(5):760–775. doi: 10.2165/00003495-199243050-00009.
 48. Fowler P.D., Gazis A.G., Page S.R., Jones N.S. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol.* 2002;27(6):489–493. doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00627.x.
 49. Umland S.P., Schleimer R.P., Johnston S.L. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(1):35–50. doi: 10.1006/pupt.2001.0312.
 50. Roumestan C., Henriquet C., Bousquet J., Mathieu M. Fluticasone propionate and mometasone furoate have equivalent transcriptional potencies. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(7):895–901. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01709.x.
 51. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Systematic Review – Intervention*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.

References

1. 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.
2. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
3. Orlandi R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6(S1):S3–S21. doi: 10.1002/alr.21694.
4. Kochetkov P.A., Rakunova E.B. Treatment features of chronic rhinosinusitis in patients with perennial allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(8):78–82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-78-82.
5. Astafeva N.G., Udovichenko E.N., Gamova I.V., Perfilova I.A. Treatment of non-allergic rhinitis symptoms: the estimation of effectiveness, safety and clinical equivalence of generics, containing propionate of flutikazon. *Lechashchiiy vrach = Attending physician*. 2012;(9):91. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/09/15435540/>
6. Lopatin A.S. (ed.), Arefeva N.A., Vishnyakov V.V., Ivanchenko O.A., Karpishchenko S.A., Kiselev A.B., Kozlov V.S. et al. *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles: clinical guidelines*. Moscow, Prakticheskaya meditsina; 2014. 64 p. (In Russ.) Available at: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
7. Turovskiy A.B. Chronic sinusitis. New drug therapy options. *Poliklinika = Polyclinic*. 2013;(2):66–68. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302\(1\)/66-68.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302(1)/66-68.pdf).
8. Kryukov A.I., Studyoniy M.E., Artemyev M.E., Chumakov P.L., Rynkov D.A., Gorin D.S. Treatment of patients with rhinosinusitis: conservative and surgical treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;(11):92–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18751240>.
9. Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shnayder N.A., Gaydukov S.S., Shardanov Z.N. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2019;(3). (In Russ.) Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>.
10. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004;113(5):3–5. doi: 10.1177/00034894041130502.
11. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai Ch. K.W., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
12. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C., Maspero J.F., Cingi C., Lopatin A. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):186–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x.
13. Ryazantsev 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.
14. Tarasova G.D. (ed.) *Allergic rhinoconjunctivitis in children*. Moscow, GEOTAR-Media; 2017; 128 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439555.html>.
15. Sergeev A.V., Mokronosova M.A. Oral allergy syndrome. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2011;13(1):17–28. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2011-1-17-28.
16. Protasov P.G., Tarasova G.D., Mokronosova M.A., Beylina V.B., Kaznacheeva E.I. *Exfoliation cytological analysis in differential diagnosis of ENT diseases*. Moscow; 2006; 31 p. (In Russ.) Available at: <https://medznate.ru/docs/index-20580.html>.
17. Demoly P., Passalacqua G., Pfaar O., Sastre J., Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy; a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:2–5. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6.
18. Pelikan Z. Role of nasal allergy in chronic secretory otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2009;9(2):107–113. doi: 10.1007/s11882-009-0016-3.
19. Garashchenko T.I., Babakina L.A. Fluticasone administration in children with allergic rhinitis. In: *Actual issues of otorhinolaryngology in children and pharmacotherapy of ENT diseases*. Collection of scientific papers. Moscow; 2001, pp. 118–121.

20. Gonzalez C., Macías Fernández L.A., Butron J.L.M., Sih T.M., Chaverri-Polini J., Melendez-Medina A.M. et al. *Pan-American Clinical Practice Guideline for Management of Acute Tonsillitis and Adenoid Hypertrophy*. Available at: <https://www.researchposters.com/Posters/AAOHNSF/AAO2012/SP450.pdf>.
21. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G., Di Gregoli A., Lo Bianco C. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(8):1329–1329. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.2075_1.x.
22. Benincasa C., Lloyd R.S. Evaluation of Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Spray Taken Alone and in Combination with Cetirizine in the Prophylactic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Drug Invest*. 1994;8(4):225–233. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03258482>.
23. Ratner P., Van Bavel J., Mohar D., Jacobs R.L., Hampel F., Howland W., Karwal R. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):141–147. doi: 10.1016/j.anaai.2014.11.012.
24. Small M., Piercy J., Demoly P., Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin and Transl Allergy*. 2013;3. doi: 10.1186/2045-7022-3-33.
25. Baroody F.M., Brown D., Gavanescu L., DeTineo M., Naclerio R.M. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):927–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.037.
26. Demirhan H., Aksoy F., Ozturan O., Yildirim Y.S., Veysseller B. Medical treatment of adenoid hypertrophy with "fluticasone propionate nasal drops". *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(7):773–776. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.051.
27. Garashchenko T.I., Shimareva E.V. Topical corticosteroid therapy in the treatment of allergic adenoids in children. *Materia Medica*. 2004;2:42–45. (In Russ.)
28. Collins M.P., Church M.K., Bakhshi K.N., Osborne J. Adenoid histamine and its possible relationship to secretory otitis media. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*. 1985;99(7):685–691. doi: 10.1017/S0022215100097486.
29. Chen C.F., Wu K.G., Hsu M.C., Tang R.B. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2001;34(1):57–62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321129>.
30. Choi C.H., Poroyko V., Watanabe S., Jiang D., Lane J., deTineo M. et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasalmicrobiota. *Am J Rhinology Allergy*. 2014;28(4):281–286. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4050.
31. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4):S434–S439. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70155-1.
32. Vavilova V.P., Vayman O.A., Chernyuk O.S., Karaul'nova T.A., Garashchenko T.I. Tactics for children with combined lymphopharyngeal ring pathology and allergies. *Detskaya otorinolaringologiya = Children's otorhinolaryngology*. 2011;1:64–68. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i5.1439.
33. Kirdeeva A.I., Kosiakov S.Ya. The characteristics of pathogenesis and therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):91–94. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29769197>.
34. Loesel L.S. Detection of allergic disease in adenoid tissue. *Am J Clin Pathol*. 1984;81(2):170–175. doi: 10.1093/ajcp/81.2.170.
35. Marseglia G.L., Poddighe D., Caimmi D., Marseglia A., Caimmi S., Ciprandi G. et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(6):460–464. doi: 10.1007/s11882-009-0068-4.
36. Aksoy F., Dogan R., Kocak I., Veysseller B., Ozturan O., Inciret S. Effect of Nasal Corticosteroid on Secretory Immunoglobulin A Measured in Rat Nasal Lavage: Experimental Study. *Otolaryngol – Head Neck Surg*. 2015;153(2):298–301. doi: 10.1177/0194599815589073.
37. Mokronosova M.A. Effect of nasal fluticasone propionate spray on allergic rhinitis symptoms and nasal secret eosinophilia. *Farmateka*. 2004;(12):11–12. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5536>.
38. Boner A.L. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):32–39. doi: 10.1067/mai.2001.115564.
39. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F. Jr., Philpot E.E., Faris M.A., Kral K.M. et al. No Growth Suppression in Children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):407–413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528607>.
40. Svistushkin V.M., Kochetkov P.A., Shchennikova E.S., Karpova O.Yu. Role of fluticasone propionate in modern treatment of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):13–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733375>.
41. Zitt M., Kosoglou T., Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Safety*. 2007;30(4):317–326. doi: 10.2165/00002018-200730040-00004.
42. Lund V.J., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(5):513–518. doi: 10.1001/archotol.124.5.513.
43. Yagudin R.K., Vnukova M.A. Fluticasone propionate. 10 years of clinical application in world practice in the treatment of polyposis of the nose. *Rinologiya = Rinology*. 2005;(2):47–54. (In Russ.) Available at: <https://www.sites.google.com/site/entkazan/professional/articles/4-1>.
44. Zabolotnyy D.I. Treatment of patients with allergic rhinitis, polyposis rhinosinusitis associated with bronchial asthma. *Ukrainskiy pulmonologicheskii zhurnal = Ukrainian Pulmonology Journal*. 2000;(2):43–46. (In Russ.) Available at: [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj\(dop13\)2000.htm](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/00_dop/upj(dop13)2000.htm).
45. Boenko S.K. Intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis and polypous sinusitis. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2002;(5):5–6.
46. Lopatin A.S. The role of topical corticosteroid therapy in the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1999;(2):54–58. (In Russ.) Available at: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174800&uri=index.html>.
47. Bryson H.M., Faulds D. Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. *Drugs*. 1992;43(5):760–775. doi: 10.2165/00003495-199243050-00009.
48. Fowler P.D., Gazis A.G., Page S.R., Jones N.S. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol*. 2002;27(6):489–493. doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00627.x.
49. Umland S.P., Schleimer R.P., Johnston S.L. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(1):35–50. doi: 10.1006/pupt.2001.0312.
50. Roumestan C., Henriquet C., Bousquet J., Mathieu M. Fluticasone propionate and mometasone furoate have equivalent transcriptional potencies. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(7):895–901. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01709.x.
51. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Systematic Review – Intervention*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.

Информация об авторах:

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Тарасова Галина Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med), professor, academic secretary, Federal State Budgetary Institution "Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency"; 30/2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; professor of the Department of Otolaryngology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Galina D. Tarasova, Dr. of Sci. (Med), senior researcher, Federal State Budgetary Institution "Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency"; 30/2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Защита при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей: можем ли мы сделать больше?

Recurrent respiratory infection protection in children: can we do anything more?

На XIV научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики: от простого к сложному» была затронута актуальная тема профилактики и лечения рецидивирующих респираторно-вирусных заболеваний у детей раннего возраста. Этот вопрос максимально полно постаралась осветить профессор Сусанна Эспозито, сотрудник Детской больницы им. Пьетро Барилла Университета Пармы (Италия).

В своем докладе на тему «Защита при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей: можем ли мы сделать больше?» доктор Эспозито подняла вопрос о необходимости профилактики инфекционных заболеваний дыхательных путей у детей, т. к. они серьезно ухудшают функционирование легких, способствуя развитию вторичных инфекций, одышке и астме, что, в свою очередь, приводит к длительному и сложному лечению с применением антибактериальных препаратов, провоцируя формирование антибактериальной резистентности, нарушение микробиоты и ухудшая качество жизни. Это имеет и существенные социально-экономические последствия в виде длительных периодов ухода мамы за ребенком, пропусков занятий в школе и т. д.

О ФАКТОРАХ РИСКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОРИ

Особое внимание профессор обратила на детей с рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей, болеющих более 6 раз в год, и таких пациентов достаточно много: в развитых странах – около 25% детей в возрасте до 1 года и 18% в возрасте от 1 до 4 лет. Несмотря на то что данные заболевания чаще всего вирусной этиологии, вызваны респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом или вирусом гриппа, большинство детей получают антибактериальное лечение. Профессор обратила внимание на факторы риска, провоцирующие респираторно-вирусные заболевания: посещение детских дошкольных учреждений, использование соски, раннюю социализацию, аллергический фон, пассивное курение, наличие животных в доме и т. д. К сожалению, большинство факторов риска изменить нельзя, поэтому возникает проблема выбора оптимальной стратегии, такой, которая ограничит назначение антибиотиков и уделит больше внимания симптоматическому лечению и основам профилактики, т. е. исключению возможных факторов риска с учетом анамнеза ребенка.

К факторам риска, которые изменить невозможно, относят: возраст, мужской пол, наследственность, аллергию, наличие старших братьев и сестер. Однако есть факторы, на которые можно повлиять: снизить продолжительность

пребывания в детском саду, исключить влияние пассивного курения, соблюдать режим дня, проводить гигиенические процедуры, осуществлять дотацию витамина D, стимулирующего иммунную систему. Необходимо помнить, что главным фактором риска заболевания детей острыми респираторными инфекциями (ОРИ) является детский возраст как таковой, но тем не менее необходимо пытаться влиять на данную ситуацию, например, используя специфическую профилактику – вакцинацию. Результаты многочисленных исследований демонстрируют снижение заболеваемости респираторными инфекциями у вакцинированных детей и, следовательно, снижение лекарственной нагрузки, особенно использования антибиотиков.

Профессор подчеркнула, что снижения факторов риска – вакцинации, назначения витамина D – недостаточно. Известно, что организм человека населяют различные микробы с момента его рождения, составляя собственный микробиом, который изменяется в течение всей жизни. А микробиом – это наша иммунная система. И когда человек сталкивается с инфекцией, то срабатывает иммунный ответ, где микробы играют важную роль, и это может привести к значительному воспалительному процессу. И если мы хотим повлиять на иммунную толерантность, то должны понимать, что микробиота играет основную роль в индукции, образовании и функционировании иммунной системы. Следует учитывать, что инфекции, которые человек перенес в течение жизни, влияют на ответ иммунной системы, например на реакцию Th-17, Treg, тем самым формируя иммунитет. Поэтому, выбирая лечение, необходимо предотвращать воспалительный процесс и в то же время не злоупотреблять антибактериальным лечением, особенно в первые годы жизни. Иначе это приведет к дисбиозу и появлению цитокинов, влияющих на воспалительный ответ и вызывающих развитие воспалительных заболеваний кишечника, ожирение, астму, аллергию на белок коровьего молока, т. е. к изменению иммунного ответа. Поэтому главное при лечении инфекционных заболеваний – предотвращение дисбиоза, т. к. уже доказано, что кишечник напрямую связан с легкими такими патогенными бактериями, как *Clostridium*, *Bacteroides*, которые ассоциируются с патогенами в легких и могут повлиять на ответ Th-2, вызвав воспаление, характерное для астмы.

ОМ-85: ПОВЫШЕНИЕ ЗАЩИТЫ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Из всего вышесказанного следует, что частота ОРИ у детей не связана только с детским возрастом, данные патологии требуют вмешательства и определения стратегии по ее снижению, уменьшению факторов риска, а также применения иммуностимуляции и иммуномодуляции для предотвращения терапевтических проблем и повторного инфицирования. Поэтому следует обратить внимание на выбор препарата ОМ-85, который был разработан много лет назад, когда знания в области иммунологии еще были ограничены по сравнению с современными. Он был разработан как «пероральная вакциноподобная» терапия для стимуляции иммунной системы, позволяющая уменьшить восприимчивость к респираторным инфекциям вирусной и бактериальной этиологии. Препарат ОМ-85 представляет собой пероральное лекарственное средство биологического происхождения, включающее лиофилизированные бактериальные лизаты 21 штамма бактерий видов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae* и *ssp. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *sanguinis (viridans)*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. ОМ-85 вызывает неспецифическую иммуномодуляцию, повышающую защиту против инфекций респираторного тракта и подавляющую инфекцию, а также устраняет аллерген-индуцированное воспаление дыхательных путей и гиперреактивность, сохраняя гомеостаз [1–3]. Благодаря этому препарат оказывает одновременно иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие.

В исследованиях установлено, что ОМ-85 индуцировал секрецию IFN- α и IFN- β [4]. Эти интерлейкины являются наиболее важными цитокинами для защиты от вирусных инфекций.

Профессор Эспозито привела данные многочисленных исследований препарата ОМ-85, доказывающие его эффективность и безопасность. Так, результаты исследования, проведенного на самках мышей, которых ежедневно в течение 10 дней обрабатывали ОМ-85 или контрольным раствором, а потом заразили вирусом гриппа, показали, что мыши первой группы имели более низкую вирусную нагрузку в легочной ткани на 5-й день после заражения по сравнению с мышами контрольной группы. А на 10-й день после заражения обе группы элиминировались от вируса, как и ожидалось, показав, что лечение ОМ-85 не пролонгировало инфекцию [5]. Это очень важно для лечения детей с рецидивирующими ОРИ в ранние периоды жизни, когда иммунная система еще недостаточно развита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОМ-85 В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ОРИ

Кроме этого, клинические данные указывают на то, что ОМ-85 снижает риск развития инфекционных заболеваний респираторного тракта и создает защиту против вторичных

бактериальных инфекций. Об этом свидетельствует ряд других исследований, например двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 200 девочек в возрасте 6–13 лет, живущих в переполненном детском доме недалеко от Мехико, находясь в условиях высокого риска заболевания респираторными инфекциями из-за скученности и загрязненности воздуха [6–8]. Девочкам давали ОМ-85 по 3,5 мг или плацебо в течение 10 дней подряд каждый месяц в течение 3 мес. до наступления периода сезонного повышения заболеваемости, затем наблюдали еще 3 мес. В итоге за период наблюдения (6 мес.) в группе принимавших ОМ-85 фиксировалось меньшее количество заболевших ОРИ в осенне-зимний период по сравнению с группой плацебо. Кроме того, у заболевших из группы принимавших ОМ-85 фиксировалось более легкое течение заболевания, не назначалась антибактериальная терапия, что позволило избежать дисбиоза, а выздоровление наступало быстрее, чем в группе плацебо.

Другое рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное также в Мексике, было направлено на изучение эффективности двух курсов ОМ-85 в снижении рецидивов ОРИ у детей в возрасте от 1 года до 12 лет (54 ребенка), имеющих в анамнезе более 3 заболеваний ОРИ в течение 6 мес. В первой группе дети получали лиофилизат ОМ-85 по 3,5 мг, а в другой – плацебо в течение 10 последовательных дней каждого месяца на протяжении 3 мес., затем повторяли через 6 мес. после начала исследования (т. е. 7, 8 и 9-й мес.). За время исследования было зафиксировано снижение количества случаев ОРИ в группе ОМ-85 против группы плацебо. Также фиксировалось снижение общей продолжительности заболевания на 45% в группе ОМ-85 по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [9]. Через 12 мес. большинство пациентов, получавших ОМ-85, перенесли заболевание менее 6 раз в год, тогда как большинство пациентов, получавших плацебо, заболевали ОРИ более 6 раз. Результаты исследования подтвердили влияние ОМ-85 на снижение частоты ОРИ, тяжести их течения и необходимости назначения других лекарственных препаратов, в т. ч. антибиотиков, в долгосрочной перспективе. Профессор подчеркнула, что, конечно, это не значит, что всем пациентам необходимо назначать ОМ-85 для профилактики и лечения ОРИ, а стоит обращать внимание именно на детей с рецидивирующими заболеваниями, и таких у каждого педиатра не менее 25% на участке.

Достаточно часто в практике педиатра встречаются дети с рецидивирующим риносинуситом, что позволило провести проспективное рандомизированное двойное слепое исследование 56 детей в возрасте от 18 мес. до 9 лет, в котором изучались эффективность и безопасность сочетания ОМ-85 + амоксициллин/клавуланат ($n = 26$) в сравнении с плацебо + амоксициллин/клавуланат ($n = 30$) для лечения подострого синусита в начальной фазе, а также действие ОМ-85 по профилактике хронических инфекций респираторного тракта в сравнении с плацебо. У зарегистрированных пациентов синусит характеризовался выделениями из носа или постназального канала, заложенностью носа, кашлем, неприятным запахом изо рта, эритемой слизистой оболочки носа, лихорадкой и

посторбитальной цефалгией. Состояние считалось подострым, если симптомы продолжались от 30 до 90 дней. С 1-го мес. пациенты были рандомизированы на группу принимавших ОМ-85 3,5 мг и группу плацебо, принимали препарат раз в день в течение 10 дней + 40/10 мг/кг амоксициллина/клавуланата 3 раза в день в течение 21 дня. В последующие 2 мес. пациенты получали ОМ-85 или плацебо один раз в день в течение 10 дней в месяц. Уменьшение симптомов синусита происходило значительно быстрее и было более выраженным в группе с ОМ-85 по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), результаты фиксировались на 3-й и 15-й дни [10]. Кроме того, наблюдалось снижение рецидивов заболевания в последующее время, что демонстрирует не только профилактический, но и лечебный эффект ОМ-85.

Профессор еще раз напомнила о необходимости снижения факторов риска, провоцирующих ОРИ, и применения вакцинации, при этом продемонстрировала результаты проспективного рандомизированного слепого исследования, где вакцинацию применяли совместно с препаратом ОМ-85 [11]. Исследование проводилось в Италии с целью изучения влияния ОМ-85 на иммуногенность инактивированной вакцины против гриппа (IIV), в него было включено 68 детей в возрасте 3–5 лет с рецидивирующими ОРИ. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: группу ОМ-85 + вакцина и группу только с вакцинацией. ОМ-85 3,5 мг вводили каждый день в течение первых 10 дней в течение 3 мес. подряд. Пациенты обеих групп были вакцинированы. Те, кто были в группе «ОМ-85 + вакцина», получали вакцину через 15 ± 2 дня после окончания первого 10-дневного курса ОМ-85. Результаты указали на эффективность применения ОМ-85 перед вакцинацией, пациенты этой группы имели преимущества: меньшее количество случаев ОРИ, в данной группе оно составило 20%, а во второй группе – 31% ($p < 0,05$), меньший показатель назначения курсов антибиотиков – 0,5 против 1,8 ($p < 0,05$). Было отмечено сокращение времени отсутствия в школе по болезни (3,2 против 6,6; $p < 0,05$).

Далее профессор остановилась на двойном слепом исследовании, которое провели с целью подтверждения результатов предыдущих исследователей. В нем наблюдались дети в возрасте от 1 до 6 лет с рецидивирующими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей [12]. Пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа – получали ОМ-85 10 дней в месяц в течение 3 мес., затем еще 3 мес. по этой же схеме – плацебо, 2-я группа – получали ОМ-85 10 дней в месяц в течение 6 мес. и 3-я группа – получали плацебо 10 дней в месяц в течение 6 мес. Результаты показали, что в группах детей, принимавших ОМ-85, было преимущество в снижении количества эпизодов ОРИ, особенно вирусной этиологии, и уменьшение случаев возникновения острого отита. Особенно явное преимущество наблюдалось в группах с рецидивирующими заболеваниями.

Исследователи решили проверить действие ОМ-85 у детей 3–6 лет, страдающих рекуррентными респираторно-вирусными заболеваниями с раннего возраста.

Профессор Эспозито продемонстрировала результаты собственного исследования, в котором принимали участие 400 детей. Препарат назначали детям перед сезоном повышенной заболеваемости, в осенне-зимний период, в течение 2 лет и сравнивали их с детьми с похожим анамнезом, не принимавшими ОМ-85. Вновь было отмечено преимущество в состоянии здоровья детей, принимавших ОМ-85, а именно: снижение заболеваемости, уменьшение случаев назначения антибиотиков, снижение рецидивов, причем действенность препарата при его применении в следующий сезон повышенной заболеваемости сохранялась [13].

Профессор подвела промежуточные итоги. Назначение препарата ОМ-85 перед сезоном холодов снижает риск возникновения рецидивирующих респираторно-вирусных заболеваний у детей дошкольного возраста на 33–50%, кроме того, он эффективен как средство профилактики ОРИ у пациентов с различными факторами риска, включая аллергию. Кроме того, препарат сохраняет свое действие не только в первый год использования, но и при назначении второго курса в следующем году. Препарат ОМ-85 хорошо переносится, в исследованиях не сообщалось о серьезных побочных эффектах, в т.ч. и при его назначении в комплексе с вакцинацией против гриппа [13].

Профессор привела данные еще нескольких исследований. Среди них – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по эффективности препарата ОМ-85 как средства профилактики эпизодов свистящего дыхания на фоне ОРИ у детей. Исследование, проведенное в Турции в 2010 г., включало 100 детей с рецидивирующим течением ОРИ и повторными эпизодами свистящего дыхания. Дети основной группы принимали ОМ-85 в течение 3 мес., результаты их лечения сравнивали с группой плацебо. В основной группе было отмечено снижение случаев эпизодов свистящего дыхания на 30–38% ($p < 0,001$), эффект проявлялся с 1-го мес. лечения и сохранялся на протяжении всего года. Также уменьшилось количество случаев возникновения ринофарингитов [14]. Положительный эффект препарата ОМ-85 был продемонстрирован в годичном исследовании 136 детей в возрасте от 7 мес. до 5 лет с вирусным бронхиолитом с симптомами бронхиальной астмы. Препарат назначался вместе со стандартной терапией (глюкокортикоиды, аминофиллин, антибиотики) в течение 10 дней в период острой фазы заболевания, затем в течение 10 дней во 2-й и 3-й мес., что позволило снизить продолжительность бронхиолита (на 62%, $p < 0,037$) и частоту возникновения симптомов астмы (на 56%, $p < 0,032$) по сравнению с группой принимавших только стандартную терапию [15]. Доказана эффективность и переносимость ОМ-85 в клинической практике в качестве средства комплексного лечения и профилактики ОРИ. Профессор продемонстрировала основные исследования и результаты, где ОМ-85 применялся в остром периоде респираторной инфекции (табл.). Было отмечено, что применение ОМ-85 в комплексном лечении приводит к улучшению иммунологических показателей, сокращению про-

● **Таблица.** Исследования, в которых ОМ-85 применялся в комплексном лечении ОРВИ у детей

● **Table.** Studies in which OM-85 was used in comprehensive treatment of children with ARVI

Автор, год	Исследование	Показания	Результаты
Liu, 2017	Рандомизированное клиническое плацебо-контролируемое исследование, 124 ребенка, ОМ-85 14 дней в острый период	Острый бронхит	Сокращение продолжительности заболевания, повышение эффективности стандартной терапии, улучшение иммунологических показателей (ИНФ- γ , бета-дефенсин, IgA, IgG)
Рябова, 2016	Рандомизированное контролируемое исследование, 40 пациентов, ОМ-85 10 дней в острый период	Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	Более выраженное снижение симптомов заболевания, увеличение продукции секреторного IgA, снижение риска назначения антибиотиков
Gomez Barreto, 1998	Рандомизированное клиническое плацебо-контролируемое исследование, 56 детей, ОМ-85 в острый период+продолжение профилактическим курсом	Подострый синусит	Сокращение продолжительности заболевания, снижение выраженности симптомов, уменьшение повторных заболеваний
Berber, 1996	Открытое исследование, 587 детей, ОМ-85 в острый период+продолжение профилактическим курсом	ОРВИ (преимущественно фарингит и тонзиллит и бронхит)	Уменьшение продолжительности заболевания, количества новых эпизодов ОРВИ, курсов антибиотиков
Zagar, 1988	Рандомизированное клиническое плацебо-контролируемое исследование, 55 детей, ОМ-85 в острый период+продолжение профилактическим курсом	Острое обострение хронического синусита	Ускорение исчезновения текущих клинических проявлений риносинусита, снижение частоты и продолжительности других инфекционных эпизодов, увеличение концентрации IgA в сыворотке крови

должительности заболевания, выраженности симптомов, уменьшению количества повторных инфекций, количества курсов антибиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, профессор Эспозито подчеркнула, что результаты проведенных исследований подтверждают эффективность препарата ОМ-85 в лечении детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (хронический синусит, подострый синусит, фарингит и тонзиллит, бронхит и др.). Он способствует ускорению выздоровления, снижает риск возникновения бактериальных осложнений ОРВИ и предотвращает назначение или сокращает продолжительность приема антибиотиков, а также эффективен при профилактике данных заболеваний. Клинические эффекты препарата достигаются за счет разностороннего физи-

ологического влияния ОМ-85 на иммунитет – реакции врожденного и адаптивного иммунитета, что повышает сопротивляемость и вирусам, и бактериям. Препарат ОМ-85 способствует улучшению иммунологических показателей (ИНФ- γ , α , β , бета-дефенсин, IgA, IgG), снижению выраженности воспаления. ОМ-85 не имеет ограничений по количеству назначений в течение года. Очень важно определить идеальный период для назначения. В отношении профилактики конец лета – начало осени – идеальный временной период для применения ОМ-85 курсом по 10 дней на протяжении 3 мес. с целью снижения риска инфекций. Если говорить о комплексном лечении ОРВИ, то препарат рекомендуется применять с начала заболевания с целью снижения бактериальных осложнений, а после заболевания может быть продолжено применение профилактическим курсом.



Подготовила Юлия Чередниченко

Список литературы / References

1. Esposito et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;(18):198–209.
2. Mincham K. et al. Transplacental immune modulation with a bacterial-derived agent protects against allergic airway inflammation. *J Clin Invest*. 2018. doi: 10.1172/JCI122631.
3. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Scientific Reports*. 2017;(7):1–9.
4. Parola C. et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS one*. 2013;8(12).
5. Pasquali C. et al. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Frontiers in medicine*. 2014;(1):41.
6. Jara-Pérez J.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clinical therapeutics*. 2000;22(6):748–759.
7. Selwyn B. on behalf of the coordinated data group of Bostid researchers. Comparisons among countries: the epidemiology of acute respiratory infections in young children: comparison of findings from several developing countries. *Rev Infect Dis*. 1990;12(8):870–888.
8. Cohen A.J. et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2005;68(13–14):1301–1307.
9. Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119(6):1742–1748.
10. Gomez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A. et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergologia et immunopathologia*. 1998;26(1):17–22.
11. Esposito S. et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014;32(22):2546–2552.
12. Esposito S. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *Journal of translational medicine*. 2019;17(1):284.
13. Esposito S. et al. Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(6):1065.
14. Razi C.H. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(4):763–769.
15. Han R.F. et al. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(10):2151–2155.

Подходы к терапии кашля у детей

А.Р. Денисова, ORCID: 0000-0003-0917-6048, e-mail: anita_d@mail.ru

Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Острые респираторные инфекции являются одной из самых частых причин первичного обращения за медицинской помощью в педиатрии. Клиническая картина острых респираторных инфекций практически всегда сопровождается комбинацией таких симптомов, как выделения из носа, заложенность носа, боль в горле и кашель, в сочетании с болями в мышцах, слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью и снижением аппетита. В зависимости от возбудителя заболевания отмечается преобладание одного из симптомов, и, следовательно, клиническая картина острых респираторных инфекций может быть весьма разнообразной и определяется анатомической локализацией основных проявлений инфекции. Кашель является самым частым симптомом острых респираторных заболеваний у детей и представляет собой защитный рефлекс, направленный на очищение дыхательных путей в условиях недостаточного мукоцилиарного клиренса. Оценивая некоторые характеристики кашля, педиатры могут определить локализацию и часто характер заболевания, которое его вызывает. По характеру он может быть продуктивным и непродуктивным (в зависимости от наличия мокроты), по продолжительности – острым, подострым и хроническим. Основными причинами кашля в детском возрасте являются воспаление верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальная астма, инородные тела в бронхах. Эффективность терапии кашля зависит от своевременного и правильного определения причины, которая его вызывает. Терапия должна быть направлена на разжижение мокроты, снижение вязкости и увеличение продуктивности кашля. И в качестве средства от такого кашля выступает сироп листьев плюща – препарат Геделикс. Безопасность препарата, возможность точного дозирования оправдывают его применение в педиатрии.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные заболевания, дети, кашель, вирусы, средства от кашля растительного происхождения, отхаркивающее, муколитики

Для цитирования: Денисова А.Р. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64-69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-64-69.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the treatment of cough in children

Anita R. Denisova, ORCID: 0000-0003-0917-6048, e-mail: anita_d@mail.ru

N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute respiratory infections (ORI) are one of the most common causes of primary medical care in Pediatrics. The clinical picture of ORI is almost always accompanied by a combination of symptoms such as nasal discharge, nasal congestion, sore throat and cough, combined with muscle pain, weakness, fatigue, headache, and decreased appetite. Depending on the pathogen of the disease, there is a predominance of one of the symptoms and, therefore, the clinical picture of ORI can be very diverse and is determined by the anatomical localization of the main manifestations of infection. Cough is the most common symptom of acute respiratory diseases in children and is a protective reflex aimed at clearing the Airways in conditions of insufficient mucociliary clearance. By evaluating certain characteristics of a cough, pediatricians can determine the location and often the nature of the disease that causes it. By nature, it can be productive and unproductive (depending on the presence of sputum), by duration acute, subacute and chronic. The main causes of coughing in children are inflammation of the upper and lower respiratory tract, bronchial asthma, and foreign bodies in the bronchi. and timely diagnosis of the disease. Treatment of asthma, bronchiolitis, whooping cough, pneumonia, aspiration of foreign bodies. The Effectiveness of cough therapy depends on the timely and correct determination of the cause that causes it. Therapy should be aimed at thinning sputum, reducing the viscosity and increasing the productivity of the cough. As an antitussive agent, the use of ivy leaf syrup Gedelix is justified. The safety of the drug and the possibility of accurate dosing justify its use in Pediatrics.

Keywords: acute respiratory viral diseases, children, cough, viruses, herbal remedies for cough, expectorant, mucolytics

For citation: Denisova A.R. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):64-69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-64-69.

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

ВВЕДЕНИЕ

На долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) разной этиологии, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приходится около 90–95% от всех случаев инфекционных заболеваний. В официальном издании Росстата за 2017 г. указано, что доля болезней органов дыхания составила 66,8% у детей в возрасте до 14 лет (для всей популяции этот показатель составил 45,4%). Если сопоставлять эти цифры с данными за 2000 г., то заболеваемость у детей выросла более чем в 1,3 раза [2]. В приведенных данных Роспотребнадзора за 2017 г. число случаев острой инфекции верхних дыхательных путей, гриппа и внебольничной пневмонии (23,495 млн, более 72%) приходится на детей до 17 лет включительно¹.

В настоящее время известно более 200 видов вирусов, вызывающих ОРВИ. Частота и превалирование циркуляции тех или иных респираторных вирусов зависят от времени года и особенностей климата данной территории. Самыми распространенными являются вирусы гриппа, парагриппа (ПГ), аденовирусы, коронавирусы, метапневмовирус человека (МПВ), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирусы человека (РВЧ) и бокавирусы. В последние годы причиной ОРВИ стали чаще являться энтеровирусы (ЕЧНО, Коксаки), реовирусы, вирус Эпштейна – Барр и др. Данные возбудители могут сами вызвать поражение респираторного тракта или выступать как дополнительные патогены при инфекциях, вызванных указанными выше вирусами [3–5].

Клиническая картина ОРВИ характеризуется комбинацией следующих симптомов: отделяемое из носа преимущественно слизистого характера, заложенность носа, боль или чувство саднения в горле и кашель. В зависимости от возбудителя заболевания отмечается превалирование одного из симптомов. Следовательно, клиническая картина ОРВИ может быть весьма разнообразной и определяется анатомической локализацией основных проявлений инфекции. Разные возбудители преимущественно поражают различные отделы дыхательных путей: риновирусы и коронавирусы – слизистую оболочку носа, реовирусы – носа и глотки, парагриппозные вирусы – гортани, вирус гриппа – трахеи, респираторно-синцитиальный вирус – бронхов и бронхиол, а аденовирусы локализуются в основном в лимфоидной ткани глотки и конъюнктивы [6]. Поэтому симптомы могут быть верифицированы как острый фарингит, ларингит, острый ринит, риносинусит или бронхит. Кроме того, часто присоединяются и симптомы общей интоксикации: боли в мышцах, слабость, быстрая утомляемость, головная боль и снижение аппетита. В 50% случаев в первые сутки ОРВИ характеризуется наличием боли в горле и недомоганием, в дальнейшем появляется заложенность носа и ринорея, а у 40% пациентов – кашель [7]. У детей часто боли в горле сопровождаются ринитом, риносинуситом с развитием отита или бронхита [7].

В детском возрасте кашель является вторым по распространенности симптомом после насморка, чаще отмечается у детей дошкольного возраста. В 75% случаев кашель является острым проявлением таких заболеваний, как инфекция верхних дыхательных путей или острый бронхит [8].

Кашель – «внезапный взрывной вдох, направленный на освобождение дыхательных путей». Такое определение сформулировал в 1997 г. Роберт Беркоу в своем руководстве по медицине. И.В. Василевский определяет кашель как сложный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Главными функциями кашля являются удаление секрета из дыхательных путей для улучшения их проходимости и восстановление мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса). Кашель бывает физиологическим и патологическим. Функция физиологического кашля заключается в эвакуации скопления слизи из гортани и бронхов и не причиняет неудобств ребенку. Патологический кашель делится в зависимости от длительности на острый, затяжной и хронический. Появление патологического кашля в основном связано с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Кроме того, кашель может быть продуктивным – с выделением секрета и непродуктивным, сухим. Влажный кашель может быть причиной заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей (например, при риносинусите, аденоидите, сопровождающихся стеканием слизи по задней стенке глотки (postnasal drip syndrome)) [9]. Затяжной кашель может быть постоянным или возникать периодически, при изменении положения тела или провоцироваться физической нагрузкой, смехом, плачем ребенка, воздействием холодного воздуха. Хронический кашель верифицируется в случае, если он длится более 8 недель [10].

ДИАГНОСТИКА КАШЛЯ

Как уже отмечалось выше, кашель является одним из основных проявлений ОРВИ. Но педиатру нужно проводить и дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, бронхолит, коклюш, пневмония и аспирация инородных тел [8, 11]. Учитывая характеристики кашля, можно определить локализацию, а зачастую и характер заболевания. Так, приступообразный кашель, сопровождающийся репризами, характерен для коклюша. Кашель при ларингите сопровождается осиплостью голоса и затрудненным вдохом. При фарингите кашель обычно сухой и неинтенсивный.

При стенозе главного бронха и трахеи или инородном теле появляется битональный кашель, одновременно аускультативно выслушивается один глубокий, хриплый тон и один высокий тон. Кашель с одышкой, который сопровождается болью в области грудной клетки, характерен для плевропневмонии. Продуктивный кашель может быть при бронхиальной астме, муковисцидозе, бронхоэктазах и др. [9, 11, 12].

Продолжительность подострого кашля составляет 4–6 недель [12]. Он чаще характерен для специфических инфекций (например, *Mycoplasma pneumoniae*) и может

¹ Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь – декабрь 2017 г. Режим доступа: <http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials> (обращение 15.05.2018 г.).

сохраняться в течение длительного времени после перенесенного заболевания, так как обусловлен сохраняющейся гиперреактивностью бронхов. В настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по вопросам лечения и профилактики этого состояния. Несмотря на то что ингаляционные глюкокортикостероиды и ингибиторы лейкотриеновых рецепторов достаточно часто назначаются при этих состояниях, на сегодняшний день нет достоверной доказательной базы для обоснованности данной тактики. Причиной подострого кашля может быть и коклюш, и паракоклюш [13]. Неинфекционной причиной подострого кашля может быть гастроэзофагеальный рефлюкс, аспирация и БА.

Для рационального выбора тактики ведения детей с кашлем необходимо определить истинную причину кашля на основании анамнеза, физикального осмотра и при необходимости применить дополнительные/лабораторные методы исследования. У детей с подострым и хроническим кашлем, кроме рутинных методов обследования, для дифференциальной диагностики показано проведение спирометрии, определение иммунного и аллергологического статуса, КТ органов грудной клетки, обследование пищеварительной системы, консультации специалистов (лора, аллерголога, пульмонолога, гастроэнтеролога) [12–14].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЦК

Одним из основных факторов патогенеза респираторных заболеваний является возникновение воспалительных процессов в дыхательных путях, что приводит к нарушению процесса мукоцилиарного транспорта. МЦК – это механизм, который обеспечивает очищение дыхательных путей посредством непрерывного, направленного движения ресничек, которые передвигают секрет с фиксированными в нем частицами (инфекционные патогены, частицы пыли, поллютанты) по направлению к глотке, носовым ходам. В норме скорость мукоцилиарного транспорта слизи составляет 0,3–2 см/мин, а количество секрета не превышает 100 мл/сут. На скорость МЦК влияют реологические свойства секрета (в основном его вязкость), что регулируется посредством водно-ионного транспорта. При изменении реологических свойств секрета или его количества реснички не справляются с функцией очищения дыхательных путей [16]. Очищающая функция реснитчатого эпителия может быть усилена кашлевыми толчками, удаляющими избыток слизи под давлением до 300 мм рт. ст. и при скорости потока воздуха 5–6 л/с [16].

Бронхиальный секрет является суммарным продуктом секреции бокаловидных клеток, транссудации плазменных компонентов, метаболизма подвижных клеток и вегетирующих микроорганизмов, а также легочного сурфактанта. Кроме того, в бронхиальном секрете также обнаруживаются альвеолярные макрофаги, лимфоциты, иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизозим, трансферрин, опсонины и др.) [17]. Бронхиальный секрет состоит из двух слоев – жидкого (золь) и нерастворимого (гель). Золь покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток и обволакивает

непосредственно слизистую оболочку трахеобронхиального дерева. Толщина его составляет 2–4 мкм. Именно в золе реснички мерцательного эпителия совершают колебательные движения и передают свою кинетическую энергию наружному слою – гелю. Гель – верхний, наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм. Он более плотный, эластичный, формируется в основном за счет муцинов – группы высокогликозилированных протеинов. Кроме того, 5–10% бронхиальной слизи составляют нейтральные и кислые гликопротеины, которые обуславливают вязкость бронхиального секрета, которая, в свою очередь, в значительной степени зависит от внутри- и межмолекулярных дисульфидных и водородных связей, при разрушении которых происходит уменьшение вязкости бронхиального секрета [18, 19].

При избыточном образовании и/или изменении реологических свойств бронхиального секрета нарушается мукоцилиарный транспорт. Кроме того, повышение вязкости бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного IgA, ИФН, лактоферрина и лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью [6]. За счет застоя бронхиального содержимого происходит нарушение вентиляционно-респираторной функции легких и, как следствие, усугубляется эндо-бронхиальное или бронхолегочное воспаление. Кроме того, у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания за счет продукции вязкого секрета и угнетения цилиарной активности может возникнуть бронхиальная обструкция вследствие скопления слизи в дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов [17].

Следовательно, мукоцилиарный транспорт является важнейшим механизмом, благодаря которому обеспечивается санация дыхательных путей, одним из основных механизмов системы местной защиты органов дыхания и обеспечения барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта. В условиях возникновения воспалительных процессов в дыхательных путях и нарушении МЦК кашель остается единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. Мокрота представляет собой патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании [20].

ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Эффективность лечения кашля во многом зависит от правильного и своевременного диагностирования заболевания. Лекарственная терапия назначается, когда кашель не справляется с выполнением своей защитной функции, и направлена на облегчение эвакуации мокроты из дыхательных путей. Патогенетически обоснованными являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления мукоцилиарного клиренса. Необходимо отметить, что у детей, особенно раннего возраста, чаще всего кашель обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета и недостаточной активностью

мерцательного эпителия. Поэтому основной задачей педиатра в данном случае является разжижение мокроты и снижение ее адгезивности. Быстрое начало лечения не только облегчит отделение вязкого секрета, но и устранил один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность микробной колонизации дыхательных путей [17].

Одной из важных задач, стоящих перед врачом, является выбор препарата, который улучшает эвакуацию мокроты из дыхательных путей. Основные группы препаратов, которые применяются в терапии кашля: противокашлевые, отхаркивающие, муколитические [21]. Наиболее часто используемые муколитические препараты разжижают мокроту в результате прямого действия компонентов на трахеобронхиальный секрет и/или слизистую респираторного тракта. Ацетилцистеин представляет собой N-производное природной аминокислоты цистеин. Действие препарата обусловлено сульфгидрильной группой в составе молекулы, посредством которой осуществляется расщепление дисульфидных связей гликопротеидов, за счет чего снижается вязкость мокроты. Карбоцистеин обладает муколитическими и мукорегуляторными эффектами за счет стимуляции активности сиаловой трансферазы, регенерации слизистой дыхательных путей и продукции нормальной физиологической слизи. Бромгексин и его активный метаболит амброксол обладают секретолитическим и секретомоторным действием за счет стимуляции выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов, деполимеризации кислых мукополисахаридов [22].

Использование растительных лекарственных средств в амбулаторной педиатрической практике достаточно широко применяется для лечения и профилактики различных заболеваний. Фитотерапия имеет давнюю традицию во всем мире и в настоящее время не утратила своей актуальности ни в экономически развитых, ни в развивающихся странах [23–25]. По данным немецких исследователей, фитотерапия чаще всего используется у детей в возрастной категории до 6 лет, что обусловлено их достаточной безопасностью и эффективностью [26]. В приготовленных в домашних условиях настоях и отварах невозможно стандартизировать дозу действующего вещества/веществ, и поэтому нужно отдавать предпочтение лекарственным препаратам растительного происхождения фабричного производства.

Лекарственные препараты, содержащие исключительно растительные активные вещества, отличаются от химически выделенных веществ, прежде всего тем, что они представляют собой сложную многокомпонентную смесь, полученную из различных частей растений, например из корней и листьев. Лекарственные растения оказывают комплексное воздействие за счет разных терапевтических эффектов отдельных компонентов. Среди препаратов от кашля растительного происхождения широко используется группа, оказывающая рефлекторное действие. Эти средства, как правило, состоят из нескольких компонентов. Они оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка и рефлекторно усиливают секрецию желез бронхов. К данной группе относятся препараты мать-и-

мачехи, подорожника, аниса, солодки, алтея, тимьяна, термопсиса и др. Флавоноиды и сапонины, содержащиеся в этих растениях, усиливают моторную функцию бронхов, отхаркивание происходит за счет активации гастропульмонального рефлекса, усиления перистальтики бронхов и повышения активности мерцательного эпителия.

Некоторые растительные препараты воздействуют на секреторные клетки, за счет чего увеличивается секреция слизи и происходит ее разжижение. Одним из таких препаратов является Геделикс®. Основное действующее вещество – экстракт листьев плюща. Экстракт из сухих листьев плюща имеет комплексный состав: он содержит сапонины, флавоноиды, гликозиды. Благодаря своему составу он обладает несколькими эффектами: отхаркивающим, обусловленным секретолитическим и муколитическим действием, а также спазмолитическим, основанным на повышении чувствительности β_2 -адренорецепторов клеток гладкой мускулатуры бронхов к эндогенной и экзогенной стимуляции, снижении уровня внутриклеточного кальция и релаксации бронхов [27]. Кроме того, наличие сапонинов плюща усиливает перистальтику бронхиол и ускоряет продвижение мокроты из нижних отделов дыхательных путей, тем самым улучшается и ее эвакуация. Геделикс® является безрецептурным препаратом и доступен в формах: капли для приема внутрь (50 мл) и сироп (100 мл). Данный препарат может назначаться детям начиная с 2 лет (капли для приема внутрь) или с рождения (сироп от кашля) [28]. Длительность применения препарата зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней. Кроме того, Геделикс® за счет отсутствия в составе спирта и сахара может применяться у детей с раннего возраста и у пациентов с сахарным диабетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кашель является одним из самых частых симптомов заболеваний респираторного тракта и представляет собой защитный рефлекс, направленный на очищение дыхательных путей в условиях недостаточного мукоцилиарного клиренса. Эффективность лечения кашля во многом зависит от правильного и своевременного диагностирования заболевания. Терапия должна быть направлена на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости) и увеличение тем самым эффективности кашля. Выбор педиатром мукоактивного препарата должен основываться на знании фармакокинетики и определяться характером заболевания. Хорошая сочетаемость препаратов растительного происхождения с другими лекарственными средствами, в т. ч. с антибиотиками, позволяет использовать их не только как средства монотерапии, но и в комбинированной терапии для лечения кашля у детей [29, 30]. Современные стандартизированные лекарственные препараты растительного происхождения можно рекомендовать для лечения ОРЗ, сопровождающихся острым и хроническим кашлем, в т. ч. в педиатрии.



Поступила / Received 27.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 14.01.2020

Список литературы

1. Национальное научное общество инфекционистов. *Острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. Клинические рекомендации*. 2014. Режим доступа: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf.
2. Суринов А.Е. (ред.). *Российский статистический ежегодник*. 2018: Стат. сб. Росстат. М., 2018. 694 с. Режим доступа: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/year18.pdf>.
3. Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. *Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадзора*. 2010;(10):22–26.
4. Геппе Н.А. (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей: диагностика, лечение, профилактика. Клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2018. 200 с. Режим доступа: <http://ph.medcompro.ru/product/ostrye-infekcii/>.
5. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/#ixzz6DH73DKcp.
6. Геппе Н.А., Глухова М.В., Денисова А.Р., Колосова А.Г., Шаталова С.И., Шахназарова М.Д. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Доктор.ру. Педиатрия*. 2015;(13):59–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25001059>.
7. Rohilla A., Sharma V., Kumar S. Upper respiratory tract infections: an overview. *Int J Curr Pharm Res*. 2013;5(3):1–3. Available at: <https://innova-reacademics.in/journal/ijcpr/Issues/Vol5Issue3/712.pdf>.
8. Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A. et al. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2011;12(2):123–134. doi: 10.1017/S146342361000040X.
9. Begic E., Begic Z., Dobraca A., Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch*. 2017;71(1):66–68. doi: 10.5455/medarch.2017.71.66-68.
10. Chang A.B., Robertson C.F., van Asperen P.P. A multicentre study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. 2012;142(4):943–950. doi: 10.1378/chest.11-2725.
11. Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2011;57(3):315–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056681/>.
12. Геппе Н.А., Снегочская М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2006;(2):19–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21073180>.
13. Chang A.B. Pediatric cough: children are not miniature adults. *Lung*. 2010;188(Suppl 1):33–40. doi: 10.1007/s00408-009-9166-2.
14. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M. et al. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):884–890. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.025.
15. Казанцев В.А. Мукоактивная терапия при лечении больных с инфекциями нижних дыхательных путей. *Медицинский Совет*. 2015;(16):83–89. doi: 10.21518/2079-701X-2015-16-83-89.
16. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра. *Детский доктор*. 1999;(4). Режим доступа: <https://medi.ru/info/6927/>.
17. Денисова А.Р., Дронов И.А. Муколитический препарат ацетилцистеин в педиатрической практике: мифы и реальность. *Практика педиатра*. 2014;(6):20–25. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/01141220.htm.pdf>.
18. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2003;(1):41–47. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/>.
19. Ходзяцкая В.К. Нарушение и коррекция мукоцилиарного клиренса при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов. *Болезни и антибиотикотерапия*. 2010;1(3). Режим доступа: <https://medi.ru/info/9363/>.
20. Геппе Н.А., Снегочская М.Н. *Кашель у детей. Вопросы и ответы. Пособие для врачей*. М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова; 2006. 18 с.
21. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия – приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303529>.
22. Колосова Н.Г. Кашель у детей. Диагностика и подходы к терапии. *РМЖ*. 2018;10(1):40–43. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kashely_u_detey_Diagnostika_i_podhody_k_terapii/.
23. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(17):38–45. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/b90/selection_3.pdf.
24. Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Муратазиева О.А. и др. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей. *Педиатрия*. 2012;91(5):79–85. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3511.pdf.
25. Геппе Н.А., Малахов А.Б. (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей*. М.; 2012. 47 с. Режим доступа: http://www.medpro.ru/groups/kompleksnyi_podkhod_k_lecheniyu_i_profilaktike_ostrykh_respiratornykh_infektsiy_u_detey.
26. Do Y, Wolf J.-R., Zhang W., Bodeman St., Knöss W., Knipf H. Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC Complement Altern Med*. 2014;(14):218. doi: 10.1186/1472-6882-14-218.
27. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великоречкая М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
28. Прожерина Ю. Растительные средства для лечения кашля: эффективность, доказанная веками. *Ремедиум*. 2019;(1–2):27–30. doi: 10.21518/1561-5936-2019-01-02-27-30.
29. Freire C.J., Barbosa L.R.S., Costa J.G., Santos R.G.A., Santos A.F. Phytotherapy in pediatrics: the production of knowledge and practices in Primary Care. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(Suppl 1):637–645. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0436.
30. Lucas S., Leach M., Kumar S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;(37):158–166. doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.

References

1. National Scientific Society of Infectious Diseases. *Acute respiratory viral diseases in adults. Clinical recommendations*. 2014. (In Russ.) Available at: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf.
2. Surinov A.E. (ed.). *Russian Statistical Yearbook*. 2018: Statistical Book Rosstat. M., 2018. 694 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/year18.pdf>.
3. Lytkina I.N. Influenza and other respiratory infection morbidity analysis in Moscow during the 2009–2010 epidemic season. *Ezhenedel'nyy informatsionnyy byulleten' Rospotrebnadzora = Rospotrebnadzor Weekly Newsletter*. 2010;(10):22–26. (In Russ.)
4. Geppe N.A. (ed.). *Acute respiratory infections in children: diagnosis, treatment, prevention. Clinical guidelines*. M.: MedKom-Pro; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: <http://ph.medcompro.ru/product/ostrye-infekcii/>.
5. Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMI. Medical Review*. 2018;1(II):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/#ixzz6DH73DKcp.
6. Geppe N.A., Glukhova M.V., Denisova A.R., Kolosova N.G., Shatalina S.I., Shakhnazarova M.D. Acute Respiratory Disorders in Children: Efficacy of Mucolytic Agents. *Doktor.ru. Pедиатрия = Doktor.ru. Pediatrics*. 2015;(13):59–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25001059>.
7. Rohilla A., Sharma V., Kumar S. Upper respiratory tract infections: an overview. *Int J Curr Pharm Res*. 2013;5(3):1–3. Available at: <https://innova-reacademics.in/journal/ijcpr/Issues/Vol5Issue3/712.pdf>.
8. Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A. et al. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2011;12(2):123–134. doi: 10.1017/S146342361000040X.
9. Begic E., Begic Z., Dobraca A., Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch*. 2017;71(1):66–68. doi: 10.5455/medarch.2017.71.66-68.
10. Chang A.B., Robertson C.F., van Asperen P.P. A multicentre study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. 2012;142(4):943–950. doi: 10.1378/chest.11-2725.
11. Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2011;57(3):315–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056681/>.
12. Geppe N.A., Snegotskaya M.N. Issues of differential diagnosis and treatment of cough in children. *Consilium Medicum. Pедиатрия = Consilium Medicum. Pediatrics*. 2006;(2):19–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21073180>.
13. Chang A.B. Pediatric cough: children are not miniature adults. *Lung*. 2010;188(Suppl 1):33–40. doi: 10.1007/s00408-009-9166-2.
14. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M. et al. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):884–890. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.025.
15. Kazantsev V.A. Mucoactive therapy in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2015;(16):83–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-16-83-89.

16. Geppe N.A., Malakhov A.B. Mucolytic and anti-tussive drugs in the practice of a pediatrician. *Detskiy doctor = Children's doctor*. 1999;(4). (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6927/>.
17. Denisova A.R., Dronov I.A. Mucolytic drug acetylcysteine in pediatric practice: myths and reality. *Praktika pediatria = Pediatrician Practice*. 2014;(6):20–25. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/j01141220.htm.pdf>.
18. Maev I.V., Busarova G.A. Mucolytic drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchii vrach = Attending Doctor*. 2003;(1):41–47. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/>.
19. Khodzitskaya V.K. Disorder and management of mucociliary clearance in respiratory tract and ENT diseases. *Bolezni i antibiotiki = Disease and antibiotics*. 2010;(13). (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9363/>.
20. Geppe N.A., Snegotskaya M.N. *Cough in children. Questions and answers. Guidance for doctors*. M.: I.A. Sechenov MMA Publishers; 2006. 18 p. (In Russ.)
21. Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V. et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatriya – prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum = Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303529>.
22. Kolosova N.G. Cough in children. Diagnosis and approaches to therapy. *RMJ*. 2018;10(1):40–43. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kashely_u_detey_Diagnostika_i_podhody_k_terapii/.
23. Geppe N.A., Malakhov A.B. Mucolytics and bronchodilators in the treatment of bronchial obstruction in acute respiratory viral infections in children. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2012;(17):38–45. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/b90/selection_3.pdf.
24. Zaytseva S.V., Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Muratazeva O.A. et al. The rational choice of drugs for the treatment of cough in children with acute lower respiratory tract diseases. *Pediatriya = Paediatrics*. 2012;91(5):79–85. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3511.pdf.
25. Geppe N.A., Malakhov A.B. (ed.). *Comprehensive approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children: practice guideline for doctors*. Moscow; 2012. 47 p. (In Russ.) Available at: http://www.medpro.ru/groups/kompleksnyi_podkhod_k_lecheniyu_i_profilaktike_ostroykh_respiratornykh_infektsii_u_detey.
26. Do Y., Wolf J.-R., Zhang W., Bodeman St., Knöss W., Knipf H. Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC Complement Altern Med*. 2014;(14):218. doi: 10.1186/1472-6882-14-218.
27. Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.Ya. Modern Herbal Remedies for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
28. Prozherina J. Herbal medicine for cough: centuries-old efficacy. *Remedium*. 2019;(1–2):27–30. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2019-01-02-27-30.
29. Freire C.J., Barbosa L.R.S., Costa J.G., Santos R.G.A., Santos A.F. Phytotherapy in pediatrics: the production of knowledge and practices in Primary Care. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(Suppl 1):637–645. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0436.
30. Lucas S., Leach M., Kumar S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;(37):158–166. doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.

Информация об авторе:

Денисова Анита Робертовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: anita_d@mail.ru

Information about the author:

Anita R. Denisova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Childhood Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: anita_d@mail.ru

Лечение тонзиллофарингитов у детей

С.А. Карпищенко^{✉1,2}, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpischenkos@mail.ru

С.И. Алексеенко³, ORCID: 0000-0002-3377-8711, e-mail: svolga-lor@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 им. ак. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8

Резюме

Тонзиллофарингит – часто встречающееся заболевание среди пациентов детского возраста. От 6 до 8% обращений к педиатрам и врачам общей практики связано с болью в горле. Тонзиллофарингит может быть обусловлен как неинфекционными, так и инфекционными причинами. В детской практике большинство случаев инфекций верхних дыхательных путей имеют вирусное происхождение, особенно в группе детей раннего и дошкольного возрастов. Неосложненное течение и неинфекционная этиология заболевания в большинстве случаев не требуют назначения антибактериальных препаратов. Отличить бактериальную природу заболевания от вирусной позволяют данные культурального анализа и экспресс-теста на β -гемолитический стрептококк группы А или *Streptococcus pyogenes*. Этиотропной терапией стрептококкового тонзиллофарингита является антибактериальная. При БГСА антибиотикотерапия уменьшает продолжительность и выраженность симптомов, снижает вероятность гнойных осложнений, постстрептококковых заболеваний и предотвращает развитие генерализации стрептококковой инфекции. Дополнительной и альтернативной линией терапии является использование современных антисептических препаратов растительного происхождения. Авторы представили литературный обзор результатов клинических исследований современного растительного препарата и привели результаты собственного примера комбинированного лечения ребенка 10 лет с установленным диагнозом: острый тонзиллофарингит средней степени тяжести, двухсторонний шейный лимфаденит; острый ринит; хронический аденоидит, обострение; аденоиды II степени. Проводилась антибактериальная терапия – амоксициллин из расчета 100 мг/кг на 2 приема в день перорально, сроком 10 дней, в связи с осложненным течением заболевания в виде сопутствующего регионарного лимфаденита, в комбинации с противовоспалительным и антисептическим растительным препаратом. В ходе проводимой терапии была отмечена явная положительная динамика: общее самочувствие улучшилось уже на второй день лечения, боль в горле и подчелюстной области перестала беспокоить к пятому дню лечения, нормализация температуры отмечена к 5-му дню заболевания. Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность включения противовоспалительного препарата растительного происхождения в комплексное лечение острых тонзиллофарингитов у детей, в том числе в случаях осложненного течения заболевания.

Ключевые слова: тонзиллофарингит, β -гемолитический стрептококк группы А, *Streptococcus pyogenes*, этиотропная терапия, растительный препарат

Для цитирования: Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Баранская С.В. Лечение тонзиллофарингитов у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):70-75. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-70-75.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of tonsillopharyngitis in children

Sergey A. Karpishchenko^{✉1,2}, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpischenkos@mail.ru

Svetlana I. Alekseenko³, ORCID: 0000-0002-3377-8711, e-mail: svolga-lor@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., St. Petersburg, 190013, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

³ K. A. Rauchfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies; 8, Ligovskiy pr., Saint Petersburg, 191036, Russia

Abstract

Tonsillopharyngitis is a common disease among pediatric patients. Visits associated with sore throat account for 6 to 8% of all visits to pediatricians and general practitioners. Tonsillopharyngitis can have both infectious and non-infectious etiologies. In pediatric practice, most cases of upper respiratory tract infections are of viral origin, especially in children of early and preschool age. In most cases, uncomplicated course and non-infectious etiology of the disease do not require the administration of antibacterial drugs. The bacterial nature of the disease can be distinguished from the viral one using the data of culture analysis and rapid test for group A β -hemolytic streptococcus (GABHS) or *Streptococcus pyogenes*. The etiotropic therapy of streptococcal tonsillopharyngitis is antibiotic therapy. In GABHS, antibiotic therapy shortens the duration

and reduces the severity of symptoms, reduces the likelihood of purulent complications, post-streptococcal diseases and prevents the generalization of streptococcal infection. The use of modern antiseptic herbal medicines may be an additional and alternative line of therapy. The authors presented a literature review of the clinical trials results of a modern herbal medicine and provided the results of their own case of the combined treatment of a 10-year-old child with a diagnosis: acute moderate tonsillopharyngitis, bilateral cervical lymphadenitis; acute rhinitis; chronic adenoiditis, exacerbation; degree 2 adenoids. Antibacterial therapy included amoxicillin: oral: 100 mg/kg/day in 2 divided doses for 10 days, combined with an anti-inflammatory and antiseptic herbal medicine due to the complicated course of the disease in the form of concomitant regional lymphadenitis. The course of therapy resulted in clear positive changes: overall well-being improved as early as on the second day of treatment, sore throat and submandibular region ceased to cause pain by 5th day of treatment, the temperature became normal by 5th day of the disease. This clinical observation shows the possibility to introduce an anti-inflammatory herbal medicine to the complex treatment of acute tonsillopharyngitis in children, including cases of complicated course of the disease.

Keywords: tonsillopharyngitis, group A β -hemolytic streptococcus, *Streptococcus pyogenes*, etiotropic therapy, herbal medicine

For citation: Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Baranskaya S.V. Treatment of tonsillopharyngitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):70-75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-70-75.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тонзиллофарингит – широко распространенное патологическое состояние. В литературе этот термин чаще используется среди пациентов педиатрической группы, так как воспалительный процесс сочетано поражает слизистую оболочку глотки и лимфоидного кольца. Патология имеет высокое финансовое и социальное значения: от 6 до 8% обращений к педиатрам и врачам общей практики связано с болью в горле [1].

ЭТИОЛОГИЯ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

Тонзиллофарингит может быть обусловлен как неинфекционными, так и инфекционными причинами (табл.). К неинфекционным относят внешнесредовые и физико-химические факторы, заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринные расстройства, назальную обструкцию, аллергию [2, 3]. Инфекционный процесс гортаноглотки может быть вызван вирусами, бактериями и грибковой флорой. В детской практике большинство случаев инфекций верхних дыхательных путей имеют вирусное происхождение, особенно в группе детей раннего и дошкольного возрастов. Среди бактериальных возбудителей особое значение отдано стрептококковой инфекции. Заражение β -гемолитическим стрептококком группы А или *Streptococcus pyogenes* (БГСА) вызывает от 15 до 30% всех случаев тонзиллофарингитов у детей, а в группе детей школьного возраста достигает 37% [1, 4]. Проявления БГСА весьма вариabельны: от состояния носительства до развития иммунной реакции организма в ответ на инфекцию. При носительстве микроорганизм колонизирует кожу и верхние дыхательные пути без развития иммунного ответа хозяина. До 30% случаев обнаружения стрептококка является вариантом носительства [1]. Среди иммуноопосредованных заболеваний выделяют импетиго, ревматическую лихорадку и постстрептококковый гломерулонефрит.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика тонзиллофарингита включает совокупность клинических данных, местного и системного статуса, а также результаты бактериологического и иммунологического исследований [5]. Большинство случаев тонзиллофарингитов у детей имеет вирусное происхождение, при этом антибиотики не показаны. Отличить бактериальную природу заболевания от вирусной позволяют данные культурального анализа и проведения экспресс-теста на БГСА. Экспресс-метод обладает высокой специфичностью и позволяет выявить стрептококковый антиген на слизистой глотки и поверхности небных миндалин в короткие

● **Таблица.** Этиология тонзиллофарингитов у детей

● **Table.** Etiology of tonsillopharyngitis in children

Бактерии	Вирусы	Неинфекционные факторы
<i>Streptococcus group A</i>	Риновирус	Гастроэзофагеальный рефлюкс
<i>Streptococcus group C, G</i>	Коронавирус	Назальная обструкция
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Вирус гриппа А, В	Аллергический ринит
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Парагрипп	Кашель
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Респираторный синцитиальный вирус	Инородное тело
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Аденовирус	Промышленные и бытовые загрязнители, табачный дым
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Энтеровирус	Химический, термический ожог
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Вирус Эпштейна – Барр	Опухоли
<i>Francisella tularensis</i>	Вирус простого герпеса	Паранеопластический синдром

сроки. Однако отрицательный результат не исключает наличие стрептококка, и определение спектра антимикробной активности возможно только при бактериологическом исследовании. Серологические методы диагностики позволяют дифференцировать носительство инфекции. При этом антитела к стрептолизину-О определяют методом парных сывороток, интервал между исследованиями составляет 5–10 дней. Нарастание титра в 4 и более раз свидетельствует об инфекционных антителах, что подтверждает клинический диагноз заболевания. В практике для постановки диагноза бактериального тонзиллофарингита применяют клинические шкалы – шкалу R.M. Centor и ее модифицированный вариант – шкалу W.J. McIsaac. Оцениваются следующие показатели: лихорадка, лимфаденит, налеты на миндалинах, кашель. Шкала W.J. McIsaac учитывает возраст пациента, что позволяет ее использование у пациентов педиатрического профиля [6].

ТЕРАПИЯ

Терапия тонзиллофарингита комплексная, включает назначение системных антибактериальных средств и топических препаратов. С жаропонижающей и анальгезирующей целями используют нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен) и ненаркотические анальгетики (парацетамол) или их комбинацию. Топическая терапия тонзиллофарингита включает ирригацию, полоскание глотки растворами антисептиков, аэрозоли, таблетки для рассасывания [5].

Этиотропной терапией стрептококкового тонзиллофарингита является антибактериальная [7, 8]. При БГСА антибиотикотерапия уменьшает продолжительность и выраженность симптомов, снижает вероятность гнойных осложнений, постстрептококковых заболеваний и предотвращает развитие генерализации стрептококковой инфекции. БГСА обладают высокой природной чувствительностью к препаратам пенициллинового и цефалоспоринового рядов, что и является первой линией терапии тонзиллофарингитов. При непереносимости β-лактамов препараты применяются макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин и азитромицин. Линкозамид и клиндамицин являются дополнительными вариантами, если другие препараты имеют ограничения к применению.

Дополнительной линией терапии тонзиллофарингитов является использование антисептических препаратов растительного происхождения. Например, препарат тонзилгон, на основе комплекса лекарственных растений, включающий корень алтея, цветки ромашки аптечной, травы тысячелистника, кору дуба, листья грецкого ореха, траву хвоща и траву одуванчика. Эффективность такого препарата обусловлена иммуномодулирующим, антисептическим, антибактериальным, противовирусным и противовоспалительным действиями. Препарат показан при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей с целью профилактики осложнений при респираторных вирусных инфекциях и в сочетании с антимикробными препаратами при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей. Исследования, проведенные

в России и за рубежом, продемонстрировали безопасность и эффективность применения данного комбинированного растительного препарата для лечения респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей [9, 10]. Исследования, проведенные К. Hostanska и соавторами в 2011 г., связывают защитные свойства препарата с протекцией эпителия дыхательных путей в результате сокращения выработки провоспалительного хемокина интерлейкина-8 и кожного антибактериального пептида β-дефензина 2 [11]. Описана клиническая эффективность применения данного растительного препарата при терапии и профилактике острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей у детей, в частности рецидивирующих тонзиллофарингитов [10, 12]. Г.И. Дрынов с соавт. [12] отметили клиническую эффективность использования такого препарата, что коррелирует с показателями IgG. Исследование Бергера, включающее 1100 пациентов детского возраста от 2 до 17 лет, демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения растительного комбинированного препарата при патологии верхних дыхательных путей [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представляем клинический случай успешного комбинированного лечения острого тонзиллофарингита в детском возрасте.

Ребенок К., 10 лет, обратился в сопровождении матери в приемное отделение «ДГКМЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса» с жалобами на острую боль в горле и в подчелюстных областях с двух сторон, отек шеи, повышение температуры тела до 38,5 °С, насморк со скудным слизистым отделяемым. Также отмечалось снижение аппетита и ухудшение общего самочувствия. Со слов матери, ребенок заболел остро три дня назад с появления сильной боли в горле и повышения температуры тела до 39,0 °С. Насморк и боль в подчелюстной области появились на второй день. В первый и второй день заболевания родители самостоятельно лечили ребенка домашними средствами: полосканиями горла раствором поваренной соли, однократно применяли жаропонижающее средство ибупрофен 200 мг. К врачу не обращались. На третий день заболевания боль в горле усилилась, повышение температуры до 38,0–39,0 °С приобрело стойкий характер, что послужило поводом к вызову скорой помощи и госпитализации в СПб ГБУЗ «ДГКМЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса».

Из анамнеза жизни и предыдущих заболеваний.

Перинатальный анамнез не отягощен, первый год жизни ребенок рос и развивался по возрасту. В ясельном и младшем школьном возрасте отмечались частые ОРВИ. В 3 года перенес острый двухсторонний катаральный средний отит, в 5-летнем возрасте переболел острым тонзиллофарингитом, лечение проходил амбулаторно. Привит по графику. Аллергические реакции не отмечают. Семейный анамнез не отягощен. Наблюдается у ЛОР-врача с диагнозом: хронический аденоидит. Аденоиды II степени. В связи с частыми ОРВИ была рекомендована аденоотомия, от которой родители воздержались.

Объективный статус. При поступлении в приемном отделении ребенок осмотрен врачом – оториноларингологом и педиатром. Общее состояние пациента расценено как средней тяжести. Отмечена температура тела 37,8 °С, без озноба. Неврологическая симптоматика отсутствовала. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки отмечены как бледно-розовые, без патологических высыпаний. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, с равномерным проведением с обеих сторон. Хрипы не выслушались. Тоны сердца были звонкие, ритмичные, границы сердца в пределах нормы. ЧСС отмечена как 95 ударов в минуту. Живот был мягкий и безболезненный при пальпации. Стул, диурез сохранены в пределах возрастной нормы.

ЛОР-статус:

Отоскопия: AD и AS заушные области были не изменены, наружные слуховые проходы свободные, кожа розовая, барабанные перепонки серые, контуры четкие. Слух без отклонений от возрастной нормы.

Риноскопия: носовое дыхание умеренно затруднено, слизистая носа гиперемирована, умеренно отечная, носовые раковины обычные, отделяемое слизистого характера в умеренном количестве.

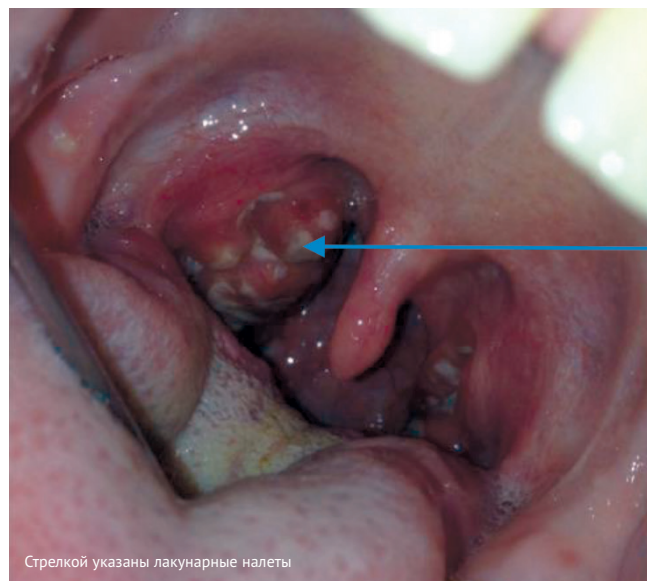
Назофарингоскопия: аденоидные вегетации закрывают хоаны на 2/3, не перекрывают слуховые трубы. Лимфоидная ткань гиперемирована, инфильтрирована, налетов нет, покрыта слизистым отделяемым.

Фарингоскопия: слизистая оболочка ротовой полости розовая, чистая, слизистая оболочка глотки ярко гиперемированная, отмечены мелкие петехиальные высыпания по мягкому небу, миндалины II степени, отечные, выраженные белые лакунарные налеты с двух сторон, легко снимающиеся шпателем, не переходящие на небные дужки (рис. 1).

Отмечался симметричный отек мягких тканей шеи. При пальпации шеи выявлялись увеличенные подчелюст-

● **Рисунок 1.** Фарингоскопическая картина пациента К., 10 лет, в день обращения

● **Figure 1.** Pharyngoscopic condition of patient K., 10 years old, on the day of visit



● **Рисунок 2.** Клиническая картина острого шейного лимфаденита у ребенка К., 10 лет

● **Figure 2.** Clinical picture of acute cervical lymphadenitis in the child K., 10 years old



ные лимфатические узлы до 1,5×1,7 см в диаметре, выражено болезненные, кожа над лимфоузлами была обычной окраски (рис. 2).

Лабораторные данные. В клиническом анализе крови отмечались лабораторные признаки острого гнойного воспаления: эритроциты – 4,5×10¹², гемоглобин – 120 г/л, лейкоциты – 14,5×10⁹, П – 6%, С – 64%, Э – 1%, Л – 19%, М – 10%, СОЭ – 37 мм/ч.

Общий анализ мочи, копрограмма были в пределах возрастной нормы.

На ЭКГ отмечался синусовый ритм с ЧСС 105 уд/минуту, нормальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

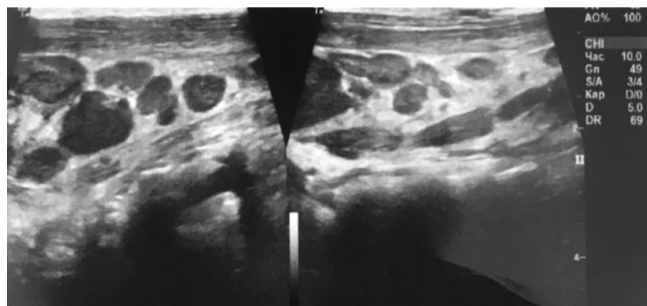
Биохимический анализ крови: АЛТ – 37 МЕ/мл, глюкоза – 4,5 ммоль/л, повышение «С»-реактивного белка до 6,6 мг/л.

В бактериологическом посеве со слизистой оболочки задней стенки глотки выделен *Streptococcus pneumoniae*, чувствительный к амоксицилину, эритромицину, кларитромицину, ванкомицину, цефиксиму, цефтазидиму, цефотаксиму, цефтриаксону. Выявлена устойчивость к цефазолину.

Выполнено УЗИ шейных лимфатических узлов. Кпереди и кзади от обеих кивательных мышц выявлены пакеты увеличенных лимфатических узлов с нарушенной архитектоникой, усиленным кровотоком и максимальными размерами справа 17×11,2 мм, слева 17,6×11,0 мм. Окружающая лимфоузлы клетчатка была утолщена, повышенной эхогенности, неоднородна за счет отека на всем протяжении вдоль кивательных мышц. Признаков деструкции выявлено не было (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Клиническая картина острого шейного лимфаденита у ребенка К., 10 лет

● **Figure 3.** Ultrasound picture of the cervical lymph nodes in the child K., 10 years old



По совокупности клинических, лабораторных, УЗИ-данных ребенку установлен диагноз: острый тонзиллофарингит средней степени тяжести, двухсторонний шейный лимфаденит. Острый ринит. Хронический аденоидит, обострение. Аденоиды II степени.

Проводилась следующая терапия: антибактериальная – амоксициллин из расчета 100 мг/кг на 2 приема в день перорально. Длительность антибактериальной терапии была 10 дней в связи с осложненным течением заболевания в виде сопутствующего регионарного лимфаденита.

С противовоспалительной и антисептической целью ребенок получал антисептический препарат растительного происхождения (тонзилгон Н) по 15 капель 6 раз в сутки в течение 10 дней, затем по 15 капель 3 раза в день в течение недели.

Для местного лечения проявлений назофарингита ребенку также проводились промывания полости носа стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, полоскания глотки антисептическими растворами в течение 7 дней.

Системный нестероидный противовоспалительный препарат ибупрофен с противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей целью применялся только в течение первых двух дней лечения по 200 мг 2 раза в день.

В ходе проводимой терапии была отмечена явная положительная динамика: общее самочувствие улучшилось уже на второй день лечения, боль в горле и подчелюстной области перестала беспокоить к пятому дню лечения, нормализация температуры отмечена к 5-му дню заболевания.

Со стороны лимфатических узлов также присутствовала положительная динамика: уменьшение болезненности и размеров произошло уже на 3-й день лечения. Полная нормализация размеров лимфатических узлов отмечалась к 10-му дню.

Ребенок выписан на 10 суток от поступления в стационар в удовлетворительном состоянии под наблюдение ЛОР-врача и педиатра по месту жительства. При выписке клинические анализы крови, мочи нормализовались.

Фарингоскопическая картина при выписке приближалась к состоянию до заболевания (рис. 4). Побочные действия или непереносимость компонентов растительного препарата в ходе проводимой терапии не наблюдались.

● **Рисунок 4.** Фарингоскопическая картина ребенка К., 10 лет, на 10-й день лечения

● **Figure 4.** Pharyngoscopic condition of the child K., 10 years old, on 10th day of treatment



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность включения антисептического растительного препарата в комплексное лечение острых тонзиллофарингитов у детей, в том числе в случаях осложненного течения заболевания.



Поступила / Received 15.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 28.12.2019

Принята в печать / Accepted 15.01.2020

Список литературы

1. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 126(3):e557–e564. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
2. Van Driel M.L., De Sutter A.J.M., Keber N., Habraken H., Christiaens T. Cochrane Review: Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Evidence-Based Child Health*. 2012;7(1):16–81. doi: 10.1002/ebch.1805.
3. Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э., Славинская И.С., Фариков С.Э. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения. *Медицинский совет*. 2017;(16):48–54. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-48-54.
4. Dawson-Hahn E.E., Mickan S., Onakpoya I., Roberts N., Kronman M., Butler C.C., Thompson M.J. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in out-patient settings: a review of systematic reviews. *Family Practice*. 2017;34(5):511–519. doi: 10.1093/fampra/ctm037.
5. Колесникова О.М., Карпищенко С.А., Легкова Ю.В. Противовоспалительная терапия заболеваний глотки. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(3):53–59. doi: 10.33848/foliorl23103825-2019-25-3-53-59.
6. Kara S.S., Erel O., Demirdag T.B. et al. Alteration of thiol-disulphide homeostasis in acute tonsillopharyngitis. *Redox Report*. 2017;22(5):205–209. doi: 10.1080/13510002.2016.1173328.
7. Сиренко Н.В., Корнеев А.А., Алексеев С.И., Артюшкин С.А. Клинические особенности паратонзиллярного абсцесса у детей в условиях многопрофильного стационара. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):67–73. Режим доступа: http://entr.org/files/preview/2019/05/j_rus_LOR_5_2019.pdf.

8. Kaplan E.L. Immunologic impact of tonsillopharyngitis associated with group A streptococci. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:129–131. doi: 10.1159/000324659.
9. Абдулкеримов Х.Т., Карташова К.И., Давыдов Р.С., Абдулкеримов З.Х., Колесникова А.В., Юсупова Д.Р. Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с субкомпенсированной формой хронического тонзиллита антисептическим средством растительного происхождения в комплексе со стандартной консервативной терапией: результаты открытого рандомизированного исследования. *Вестник оториноларингологии.* 2018;83(3):45–49. doi: 10.17116/otorino201883345.
10. Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайндл Г., Воннеманн М., Рыжова Е.Г., Русова Т.В. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *PMЖ.* 2017;(5):350–358. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschih_infekciy_verhnih_dyhatelnyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii/
11. Hostanska K., Melzer J., Amon A., Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-18-stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030). *J Ethnopharmacol.* 2011;134(2):228–233. doi: 10.1016/j.jep.2010.12.006.
12. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор.* 2001;(1):67–69. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10974/>
13. Berger T. Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract. *MMW Fortschr Med.* 2008;150(Suppl 2):85–90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712128?dopt=Abstract>.

References

1. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 126(3):e557–e564. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
2. Van Driel M.L., De Sutter A.J.M., Keber N., Habraken H., Christiaens T. Cochrane Review: Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Evidence-Based Child Health.* 2012;7(1):16–81. doi: 10.1002/ebch.1805.
3. Savlevich E.L., Doroschenko N.E., Slavinskaya I.S., Farikov S.E. Important factors of the inflammatory process in the oropharynx and optimal treatment regimes selection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(16):48–54. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-48-54.
4. Dawson-Hahn E.E., Mickan S., Onakpoya I., Roberts N., Kronman M., Butler C.C., Thompson M.J. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Family Practice.* 2017;34(5):511–519. doi: 10.1093/fampra/cmx037.
5. Kolesnikova O.M., Karpishchenko S.A., Legkova Y.V. Anti-inflammatory therapy of throat diseases. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):53–59. (In Russ.) doi: 10.33848/fofiorl23103825-2019-25-3-53-59.
6. Kara S.S., Erel O., Demirdag T.B. et al. Alteration of thiol-disulphide homeostasis in acute tonsillopharyngitis. *Redox Report.* 2017;22(5):205–209. doi: 10.1080/13510002.2016.1173328.
7. Sirenko N.V., Korneenkova A.A., Alekseenko S.I., Artyushkin S.A. Clinical features of peritonsillar abscess in children in a multidisciplinary inpatient department. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(5):67–73. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2019/05/_rus_LOR_5_2019.pdf.
8. Kaplan E.L. Immunologic impact of tonsillopharyngitis associated with group A streptococci. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:129–131. doi: 10.1159/000324659.
9. Abdulkrimov Kh.T., Kartashova K.I., Davydov R.S., Abdulkrimov Z.Kh., Kolesnikova A.V., Yusupova D.R. The comparative evaluation of the effectiveness of the treatment of the patients presenting with the sub-compensated form of chronic tonsillitis making use of the antiseptic herbal medicinal product in the combination with the standard conservative therapy: the results of the open randomized study. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(3):45–49. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883345.
10. Vavilova V.P., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Wonnemann M., Ryzhova E.G., Rusova T.V. et al. Clinical effectiveness and tolerability of Tonsilgon®N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMZH = RMJ.* 2017;(5):350–358. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschih_infekciy_verhnih_dyhatelnyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii/
11. Hostanska K., Melzer J., Amon A., Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-18-stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030). *J Ethnopharmacol.* 2011;134(2):228–233. doi: 10.1016/j.jep.2010.12.006.
12. Drynov G.I., Ivanyushina O.K., Dyakova F.N. Results of therapy for chronic tonsillitis in children using Tonsilgon. *Detskiy doktor = Children's doctor.* 2001;(1):67–69. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10974/>
13. Berger T. Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract. *MMW Fortschr Med.* 2008;150(Suppl 2):85–90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712128?dopt=Abstract>.

Информация об авторах:

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, исполняющий обязанности 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: karpischenkoss@mail.ru

Алексеенко Светлана Иосифовна, заведующая отделением оториноларингологии, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8; e-mail: svolga-lor@mail.ru

Баранская Светлана Валерьевна, врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения, младший научный сотрудник оториноларингологического отдела Научно-исследовательского института 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, 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 Public Health of the Russian Federation; 6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: karpischenkoss@mail.ru

Svetlana I. Alekseenko, Head of Otorhinolaryngology Department, Saint Petersburg State-Financed Health Institution "K.A. Raufus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies"; 8, Ligovskiy pr., Saint Petersburg, 191036, Russia; e-mail: svolga-lor@mail.ru

Svetlana V. Baranskaya, Otorhinolaryngologist of Otorhinolaryngology Department, Junior Researcher of Otorhinolaryngology Department, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Teaching Assistant of Chair for General Medical Practice (Family Medicine), Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: sv-v-b@yandex.ru

ОРВИ у детей: выбор тактики лечения кашля

Л.С. Старостина, ORCID: 0000-0002-4320-0454, e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1.

Резюме

По данным статистики, острые респираторные инфекции (ОРИ) неизменно занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии, особенно среди детей. В России ежегодно регистрируется не менее 70–80 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения детского возраста (в 3,3 раза выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению. Одна из главных задач в лечении ОРИ у детей – уменьшение и купирование симптомов. Наиболее частыми симптомами, нарушающими состояние детей, являются лихорадка, насморк, боль в горле и кашель. Кашель входит в первую пятерку основных поводов для обращения пациентов за медицинской помощью, т. к. является частым симптомом как в амбулаторной, так и госпитальной практике. В частности, большинство острых и хронических бронхолегочных заболеваний почти всегда сопровождается кашлем, а пациенты с хроническим кашлем неясной этиологии составляют от 10 до 38% больных в практике пульмонолога. Кашлю и его причинам уделено большое внимание во многих статьях, описываются методы лечения. Рациональный выбор и применение противокашлевой терапии в педиатрии предполагает знание по крайней мере двух основных факторов: причин кашля и особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте, а также механизмов действия используемых противокашлевых препаратов. Необходимость в лечении собственно кашля, т. е. в назначении т. н. противокашлевой терапии, возникает главным образом при наличии у ребенка непродуктивного, сухого, навязчивого кашля. В статье рассматриваются возможные причины и механизмы развития кашля у детей, в частности сухого кашля, а также возможность использования противокашлевых лекарственных средств периферического и центрального действия в педиатрической практике. Особое внимание уделено эффективности и безопасности противокашлевого препарата бутамирата цитрат.

Ключевые слова: ОРВИ, дети, кашель, причины кашля, бутамирата цитрат, противокашлевые препараты

Для цитирования: Старостина Л.С. ОРВИ у детей: выбор тактики лечения кашля. *Медицинский совет*. 2020;(1):76-80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-76-80.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ARVI in children: choice of approach in the treatment of cough

Lada S. Starostina, ORCID: 0000-0002-4320-0454, e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 19, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

According to official statistics, acute respiratory infections (ARI) always rank highest among the infectious diseases, especially among children. In Russia, the annual rate of ARI is at least 70–80,000 diseases per 100,000 children's population (3.3 times higher than in adults) without downward trend. Reduction and relief of symptoms is one of the main objectives in the treatment of acute respiratory infections in children. Fever, runny nose, sore throat, and cough are the most common symptoms that affect the health condition of children. Cough is one of the top five reasons for patients to seek medical treatment, as it is a common symptom in both outpatient and hospital practice. In particular, the majority of acute and chronic bronchopulmonary diseases are almost always accompanied by cough, and patients with chronic cough of unclear etiology account for 10 to 38% of patients in the practice of a pulmonologist. Many articles give much attention to cough and its causes, describe treatment methods. The rational choice and use of antitussive therapy in pediatrics involve the knowledge of at least two main factors: the causes of cough and the features of the mechanism of cough reflex in children, as well as the mechanisms of action of antitussive drugs used. The necessity to treat cough as such i.e. to prescribe the so-called antitussive therapy arises when a child has unproductive, dry, persistent cough. The article discusses the potential causes and mechanisms of the production of cough in children, in particular dry cough, and considers using central and peripheral antitussive drugs in paediatric practice. Special attention is given to the efficacy and safety of the antitussive drug butamirate citrate.

Keywords: ARVI, children, cough, cough causes, butamirate citrate, antitussive drugs

For citation: Starostina L.S. ARVI in children: choice of approach in the treatment of cough. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):76-80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-76-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

Уже многие годы, по данным статистики, острые респираторные инфекции (ОРИ) неизменно занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии, особенно среди детей. В России ежегодно регистрируется примерно 70–80 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения данного возраста (в 3,3 раза выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению [1, 2].

Клиническая картина ОРИ складывается из совокупности общих и местных симптомов, таких как лихорадка (повышение температуры тела), озноб, головная боль, общее недомогание, чувство разбитости, снижение и даже потеря аппетита и другие часто наблюдаемые симптомы общего характера, которые обусловлены преимущественно кратковременной вирусемией. Местные симптомы ОРИ отражают процессы воспаления слизистых оболочек респираторного тракта и могут проявляться в виде заложенности носа, риносинусита, боли в горле, кашля и пр. Выраженность клинических проявлений ОРИ очень вариабельна и зависит от индивидуальных и возрастных особенностей организма, фоновых состояний, сопутствующей патологии и, конечно же, от этиологии заболевания.

Улучшение исходов ОРИ, уменьшение числа осложнений при них находятся в прямой зависимости от своевременно назначенного и адекватного лечения. Лечение ОРИ должно быть комплексным и строиться индивидуально в каждом конкретном случае [3].

Одна из главных задач в лечении ОРИ у детей – уменьшение и купирование симптомов. Наиболее частыми симптомами, нарушающими состояние детей, являются лихорадка, насморк, боль в горле и кашель [3].

КАШЕЛЬ: ПРИЧИНЫ И ДИАГНОСТИКА

Кашель входит в первую пятерку основных поводов для обращения пациентов за медицинской помощью, т. к. является частым симптомом как в амбулаторной, так и госпитальной практике. В частности, большинство острых и хронических бронхолегочных заболеваний почти всегда сопровождается кашлем, а пациенты с хроническим кашлем неясной этиологии составляют от 10 до 38% больных в практике пульмонолога [4–8]. Кашлю и его причинам уделено большое внимание во многих статьях, описываются методы лечения. Как симптом, он может быть характерен для самых разных заболеваний, а поэтому требует самого пристального врачебного внимания и подбора адекватной терапии с учетом причины кашля, эффекта от проводимой терапии, возраста ребенка и других факторов. Рациональный выбор и применение противокашлевой терапии в педиатрии предполагает знание по крайней мере двух основных моментов: причин кашля и особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте, а также механизмов действия используемых противокашлевых препаратов. Необходимость в лечении собственно кашля, т. е. в назначении т. н. противокашлевой терапии, возникает

главным образом при наличии у ребенка непродуктивного, сухого, навязчивого кашля [9].

Из классификации причин кашля хорошо известно, что они могут быть связаны как с дыхательными путями и легкими, так и быть внелегочными. Напомним, что к наиболее частым причинам, связанным с респираторной системой, относятся острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей. К острым относятся: ринит, синуситы и риносинуситы, аденоидит, ринофарингит (особенность детей раннего возраста) и фарингит, гипертрофия небных миндалин, ларингит и ларинготрахеит (в т. ч. стенозирующий, т. н. ложный, круп, чаще наблюдаемый у детей раннего возраста), трахеит, трахеобронхит (в т. ч. при коклюше), бронхит, бронхиолит, пневмонии, плеврит. Среди хронических заболеваний – бронхиальная астма, хронические бронхолегочные заболевания, муковисцидоз, туберкулез, а также инородное тело дыхательных путей и т. д.

Внелегочные причины включают заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, диффузные заболевания соединительной ткани и т. д. [10].

Наличие большого количества возможных причин кашля значительно усложняет диагностический поиск [9, 11–13].

ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ

Для выбора тактики лечения сначала необходимо собрать максимально подробный анамнез и провести осмотр ребенка, чтобы выявить возможную причину, оценить характеристики кашля: частоту, ритм, тембр, характер, интенсивность, периодичность и время появления, болезненность, продуктивность, характер мокроты при продуктивном кашле, положение тела в момент кашля, продолжительность, длительность [9, 14, 15].

Несмотря на то что четких градаций временных характеристик кашля нет, при дифференциальной диагностике это имеет важное значение. По длительности различают кашель: острый – до 3 нед., подострый – от 3 до 8 нед., хронический – более 8 нед. [16]. Стоит отметить, что здоровые дети и взрослые могут кашлять в среднем 10–15 раз в день, чаще в утренние часы, когда происходит естественная санация скопившейся за ночь мокроты. Следовательно, такие кашлевые толчки физиологичны, т. к. удаляют скопление слизи из гортани и, соответственно, не требуют терапевтического вмешательства [17]. Детальная характеристика кашля, наряду с уточнением данных анамнеза и адекватной оценкой результатов клинического обследования, позволяют установить правильный диагноз у 98–100% пациентов, при этом успешное лечение может быть проведено более чем у 80% из них [16].

В формировании неспецифической гиперреактивности бронхов после перенесенных острых заболеваний нижних дыхательных путей и, как следствие, сохранении кашля была доказана роль инфекции. Поэтому выявление причин кашля требует комплексного обследования и на этапе выявления инфекционной причины кашля не стоит забывать об обследовании на микоплазменную и хлами-

дийную инфекции, коклюш, особенно у тех детей, которые не прошли полноценную вакцинацию. Также может потребоваться проведение обследования на наличие туберкулезной инфекции (реакция Манту, диаскинтест, консультация фтизиатра). Патогенные микроорганизмы, повреждая слизистую оболочку респираторного тракта, оголяют мерцательный эпителий респираторного тракта, обнажают ирритантные рецепторы, что, в свою очередь, может приводить к нейрорегуляторным нарушениям и становится причиной длительного кашля. У части больных причиной затяжного кашля может являться не перенесенная острая инфекция, а латентно персистирующий инфекционный процесс: латентные серовары аденовирусов, вирусы парагриппа, метапневмовирус, бокавирус, внутриклеточные микроорганизмы, такие как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis* [18, 19].

Выявление причин кашля может потребовать определенного времени, но уже на этом этапе необходимо заботиться о восстановлении качества жизни пациента и назначить ему симптоматическую терапию. Если при остром кашле причина обнаруживается довольно быстро, то наибольшие трудности как в выявлении причин, так и в подборе терапии вызывает затяжной (хронический) кашель, не сопровождающийся выделением мокроты и не приносящий облегчения [9, 13].

Существование множества причин, вызывающих кашель, подтверждает аксиому о том, что кашель – это неспецифический симптом. И терапия, назначаемая индивидуально в каждом конкретном случае, должна быть тщательно подобранной, обоснованной и адекватной. Но во всех случаях даже само появление кашля приводит к воспалительной реакции в слизистой оболочке респираторного тракта. Поэтому, начав этиопатогенетическую терапию, нужно продолжать и симптоматическую, направленную на снижение воспаления слизистой респираторного тракта и купирование такого изнуряющего симптома, как сухой навязчивый кашель [20].

ПРОТИВОКАШЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

В случаях выраженности непродуктивного сухого кашля, который носит упорный, мучительный, навязчивый характер, приводит к возникновению рвоты, боли в груди, одышке, тяжело переносится пациентами (особенно детьми), нарушает ночной сон, что существенно ухудшает качество жизни пациента, применение противокашлевых препаратов оправданно и целесообразно [4, 5, 7, 9].

Противокашлевые препараты подразделяются на противокашлевые препараты периферического и центрального действия.

Препараты периферического действия оказывают местноанестезирующее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и расслабляющий эффект на гладкие мышцы. Но длительность их эффекта около 3–4 ч, что бывает недостаточно и требует частого применения. К ним относятся преноксдиазин, ментолсодержащие препараты, ренгалин [13].

Препараты центрального действия делятся на наркотические (выписываются только по специальному рецепту) и ненаркотические. Применение наркотических (содержащих кодеин) противокашлевых средств в детской практике может быть причиной блокады дыхательного центра, вызвать остановку дыхания, а также при длительном применении привести к зависимости, запору, сухости слизистых оболочек, сгущая мокроту и нарушая мукоцилиарный клиренс и т. д. Это кодеинсодержащие препараты (Гликодин, Коделак, Кодтерпин, Терпинкод – до 2012 г.), этилморфин, декстрометорфан. Препараты центрального действия отменяются при переходе сухого кашля в продуктивный. Препараты наркотического действия применяются в педиатрии крайне редко, в условиях стационара и по особым показаниям: в основном при онкологических заболеваниях дыхательного тракта для подавления кашлевого рефлекса при проведении бронхографии, бронхоскопии и других хирургических вмешательств на дыхательных путях [9].

БУТАМИРАТА ЦИТРАТ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Из ненаркотических препаратов в фармакологической промышленности известны глауцин, пентоксиверин, окселадин, бутамирата цитрат.

Значительным шагом вперед в лечении сухого непродуктивного кашля стало применение противокашлевых препаратов центрального действия, не уступающих по эффективности наркотическим средствам, но при этом полностью лишенных их недостатков. К ним относится бутамирата цитрат (в РФ бутамирата известен под названием Синекод®) – противокашлевое средство центрального действия, по химическому составу и фармакологическим свойствам данное вещество не является алкалоидом опия. В отличие от производных морфия бутамирата избирательно воздействует на кашлевой центр, не вызывая угнетения дыхания, не обладает седативным и анальгетическим действием, не вызывает лекарственной зависимости, имеет чрезвычайно низкую частоту развития побочных эффектов, сохраняет эффективность при продолжительном лечении, начиная оказывать максимальный эффект уже после первого применения: противокашлевое и бронхолитическое действие. Противокашлевый эффект обусловлен воздействием на кашлевой центр в продолговатом мозге, снижающим его способность к возбуждению. Бронхолитический эффект, выражающийся в улучшении данных спирометрии, связан с действием на слизистую оболочку бронхов (что было показано еще в 80-х гг. XX в.). При применении бутамирата цитрата повышается степень насыщения крови кислородом [5, 7, 9, 11, 13, 21].

В клинических испытаниях была подтверждена одинаковая эффективность Синекода в отношении как вновь появившегося, так и хронического сухого кашля. Эффективен бутамирата цитрат и для купирования кашля при коклюше, а также других заболеваний, сопровождающихся изнуряющим сухим кашлем. Синекод® также показан для подавления кашля в пред- и послеоперационном

периоде при хирургических вмешательствах и бронхоскопии. При использовании бутамирата достаточно редко наблюдаются кожная сыпь, тошнота, диарея, головокружение (частота менее 1%), аллергические реакции [22]. Противопоказаниями являются только повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до двух месяцев и продуктивный характер кашля. Учитывая отсутствие данных по выделению активного вещества с материнским молоком, назначение препарата Синекод® не рекомендуется в период лактации.

Эффективность и безопасность препарата Синекод® подтверждены в клиническом исследовании, проведенном на кафедре оториноларингологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» [23]. Исследование показало, что все формы препарата бутамирата цитрат (сироп, таблетки от кашля) эффективны в отношении всех форм кашля – сухого, ночного, приступообразного. Комплаентность препарату отмечена в 100% случаев. Переносимость препарата оценена как хорошая, поскольку при его применении не отмечено каких-либо нежелательных явлений.

Существующие формы выпуска бутамирата удобны для применения в детской практике – сироп для детей с 3 лет с мерной ложкой 5 мл (есть дополнительная метка на 2,5 мл). Учитывая, что максимум концентрации в крови наступает через 1,5 ч и действие сохраняется в течение 6 ч, применять препарат можно непосредственно перед сном, что позволит обеспечить ребенку и его родителям спокойную ночь. Длительное действие препарата и удобство применения позволяют повысить комплаентность назначенной врачом терапии и улучшить уровень жизни пациентов: обеспечат спокойный сон без просыпаний, нивелирование утомляемости пациента из-за длительного навязчивого кашля.

При назначении препаратов, влияющих на кашель, всегда необходимо учитывать их фармакологические свойства. Любой препарат должен быть назначен дифференцированно с учетом вида, тяжести и течения основно-

го заболевания, возраста ребенка; сочетания поражения верхних и нижних дыхательных путей; характера и выраженности кашля; наличия мокроты, ее характера и количества; эффекта от ранее проводимой терапии; комплаенса пациента и его родителей. Таким образом, разнообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов кашля у детей требует информативных с позиции доказательной медицины методов диагностики и дифференцированных подходов в лечении кашля [5, 7, 9].

Также необходимо рекомендовать немедикаментозные методы терапии: достаточный питьевой режим, теплое питье часто и небольшими объемами; регулярное увлажнение дыхательных путей; комфортную окружающую среду в помещении (регулярное проветривание, влажная уборка, исключение пассивного табакокурения, использования бытовых или косметических средств в виде спреев и аэрозолей); при отсутствии температуры – обязательные прогулки, диета должна быть щадящей как механически, так и термически.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, адекватно и своевременно подобранная терапия позволяет ликвидировать либо эффективно контролировать кашель. Синекод® в составе комплексной терапии кашля является высокоэффективным и безопасным фармакологическим средством для лечения сухого кашля как у взрослых, так и у детей, соответствует всем основным требованиям, предъявляемым к современным препаратам, и может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения сухого кашля любой этиологии и для подавления кашля в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах и диагностических манипуляциях в области респираторного тракта.



Поступила / Received 27.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2020

Принята в печать / Accepted 16.01.2020

Список литературы

1. Статья Р. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 года (по данным статистической формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(1):101–101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25459345>.
2. Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(3):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrriya/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey/#ixzz6CQ8yr6Ea.
3. Крутихина С., Яблокова Е. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: современные возможности применения гомеопатических препаратов. *РМЖ*. 2016;(18):1191–1195. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrriya/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_u_detey_sovremennye_vozmoghnosti_primeneniya_gomeopaticheskikh_preparatov/#ixzz6CQADnQLB.
4. Малахов А.Б. Противокашлевые средства в детской пульмонологии. В кн.: Царегородцев А.Д., Таболин В.А., Каганов С.Ю. (ред.) *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Том 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии*. М.: Медпрактика-М; 2002. С. 141–145. Режим доступа: http://king-med.info/knigi/Farmatsevtika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_3574/Rukovodstvo_po_farmakoterapii_v_pediatrii_i_detsoy_hirurgii_Tom_1_Farmakoterapiya_v_pediatricheskoy_pulmonologii-Tsaregorodtsev_AD_Tabolin_VA_Kaganov_SYu-2002-pdf.
5. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Кашель у детей: когда и как лечить? *Медицинский совет*. 2017;(1):116–120. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-116-120.
6. Dipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Brendan J.C., Page C.P. Antitussive drugs – Past, Present, and Future. *Pharmacol. Rev.* 2014;66(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
7. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. *Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей*. М.: Медпрактика-М; 2013. 120 с.
8. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с.
9. Колосова Н.Г., Шаталова С.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский Совет*. 2017;(9):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
10. Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р., Котова Е.Н., Пивнева Н.Д. Новые возможности симптоматической терапии кашля у детей. *Педиатрия*. 2012;91(6):111–116. Режим доступа: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=326§ion=3562>.
11. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl):260S–283S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
12. Pramono R.X., Intiaz 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.
13. Старостина Л.С. Сухой кашель: диагностика и лечение. *Педиатрия – приложение к журналу Consilium Medicum*. 2019;(3):82–86. doi: 10.26442/26586630.2019.3.190635.

14. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения. *Педиатрия – приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010;(1):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20804140>.
15. 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 Respir J*. 2014;8(3):330–337. doi: 10.1111/crj.12076.
16. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., Bieksiene K., Birring S.S., Chung K.F. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1132–1148. doi: 10.1183/09031936.00014215.
17. Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Филянская Е.Г., Алексеева А.А., Баранник В.А. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):112–116. doi: 10.15690/vsp.v12i1.566.
18. Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(4):78–81. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnikotorinolaringologii/2013/4/downloads/ru/030042-46682013417>.
19. Рукуйжа М.С., Незабудкин С.Н., Коростовцев Д.С., Незабудкина А.С. Chlamydomydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae в формировании Th2 иммунного ответа и неспецифической гиперреактивности бронхов. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013;3(2):322–325. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18820687>.
20. Старостина Л.С. Затяжной кашель: возможности терапии. *Педиатрия – приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(1):70–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379797>.
21. Materazzi F., Capano R., D'Urso B., Visco A. Note terapeutiche sul butamirato citrato. *Gazz med ital*. 1984;143(4):229–232.
22. Miko P. The use and safety of butamirato containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856625>.
23. Ключников С.О. Препараты от кашля в амбулаторной практике педиатра. *РМЖ*. 2011;(3):134–138. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Preparaty_ot_kashlya_v_ambulatornoy_praktike_pediatra/.

References

1. Article E. Infectious Morbidity in the Russian Federation January–December 2015 (According to the Statistical form №1 "Information on Infectious and Parasitic Diseases"). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(1):101–101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25459345>.
2. Osidak L.V., Dondurey E.A., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Afanas'eva O.I. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *RMJ. Medical Review*. 2019;(3):37–42. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey/#ixzz6CQ8yr6Ea.
3. Krutikhina S.B., Yablokova E.A. Acute respiratory viral infections in children: possibilities of modern homeopathic medications. *RMJ*. 2016;(18):1191–1195. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_u_detey_sovremennye_vozmoghnosti_primeneniya_gomeopaticeskikh_preparatov/#ixzz6CQADnQLB.
4. Malakhov A.B. Antitussives in pediatric pulmonology. In: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A., Kaganov S.Yu. (Ed.) *Guidance on pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery. Volume 1. Pharmacotherapy in pediatric pulmonology*. Moscow: Medpraktika-M; 2002, pp. 141–145. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Farmatsevtika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_3574/Rukovodstvo_po_farmakoterapii_v_pediatrii_i_detskoy_hirurgii_Tom_1_Farmakoterapiya_v_pediatricheskoy_pulmonologii-Tsaregorodtsev_AD_Tabolin_VA_Kaganov_SYu-2002-pdf.
5. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitsky Y.L. Cough in children: when and how to treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):116–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-116-120.
6. Dicipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Brendan J.C., Page C.P. Antitussive drugs – Past, Present, and Future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
7. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. *Mucolytic and expectorant pharmacotherapy for lung diseases in children*. M.: Medpraktika-M; 2013. 120 p.
8. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 160 p. (In Russ.)
9. Kolosova N.G., Shatalina S.I. Antitussive drugs in children's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
10. Radzig E.Yu., Bogomilsky M.R., Kotova E.N., Pivneva N.D. New possibilities of symptomatic cough therapy in children. *Pediatrica*. 2012;91(6):111–116. (In Russ.) Available at: <http://pediatricajournal.ru/archive?show=326§ion=3562>.
11. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl):260S–283S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
12. 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.
13. Starostina L.S. Dry cough: diagnosis and treatment. *Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2019;(3):82–86. (In Russ.) doi: 10.26444/26586.630.2019.3.190635.
14. Zakharova I.N., Dmitrieva Iu.A. Kasha' u detei: differentsial'naya diagnostika i taktika lecheniya. *Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2010;(1):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20804140>.
15. 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 Respir J*. 2014;8(3):330–337. doi: 10.1111/crj.12076.
16. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., Bieksiene K., Birring S.S., Chung K.F. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1132–1148. doi: 10.1183/09031936.00014215.
17. 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. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):112–116. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i1.566.
18. Panyakina M.A., Ovchinnikov A.Yu., Korostelev S.A. Postinfectious cough – a modern view to the pathogenesis and treatment options. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;(4):78–81. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnikotorinolaringologii/2013/4/downloads/ru/030042-46682013417>.
19. Rukuiza M.S., Nezabudkin S.N., Korostovtsev D.S., Nezabudkina A.S. Chlamydomydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae in the development of Th2 immune response and of nonspecific bronchial hyperresponsiveness. *Bulleten' medicinskih internet-konferencij = Bulletin of medical internet conferences*. 2013;3(2):322–325. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18820687>.
20. Starostina L.S. Prolonged cough: treatment options. *Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2016;(1):70–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379797>.
21. Materazzi F., Capano R., D'Urso B., Visco A. Note terapeutiche sul butamirato citrato. *Gazz med ital*. 1984;143(4):229–232.
22. Miko P. The use and safety of butamirato containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856625>.
23. Klyuchnikov S.O. Cough Medications in the Outpatient Practice of a Pediatrician. *RMJ*. 2011;(3):134–138. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Preparaty_ot_kashlya_v_ambulatornoy_praktike_pediatra/.

Информация об авторе:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней Клинического института здоровья детей им. Н.Ф. Филатова, 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. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1; e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Information about the author:

Lada S. Starostina, Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, Pulmonologist, Neonatologist, Children's Clinical University Hospital, Associate Professor of Chair for Childhood Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, 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); 19, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей

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

В.А. Павленко², e-mail: grvasilisa@mail.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национально-го исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

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

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма в детском возрасте остается серьезной проблемой, что обусловлено высоким риском летальности, побочными эффектами терапии высокими дозами глюкокортикостероидов, значительным потреблением ресурсов здравоохранения. В статье приводятся современные сведения о патогенетических механизмах бронхиальной астмы, в частности об участии интерлейкина-5 (ИЛ-5) в развитии эозинофильного воспаления. Данные исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности использования антиИЛ-5-терапии в качестве дополнения к стандартному лечению при тяжелой эозинофильной БА и плохом ее контроле, в т. ч. в детском возрасте. Меполизумаб является наиболее широко исследованным антиИЛ-5-моноклональным препаратом. Он статистически значимо снижает уровень эозинофилии в органах, тканях-мишенях, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, способствует существенному сокращению потребности в поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. Высокий профиль эффективности и безопасности меполизумаба, полученный в результате рандомизированных контролируемых клинических исследований, делает его препаратом выбора при лечении детей 6 лет и старше с тяжелой эозинофильной БА. Однако необходимы дальнейшие постмаркетинговые исследования биомаркеров для оценки ответа на лечение антиИЛ-5-препаратами, определения оптимальной продолжительности и долгосрочных эффектов лечения, риска рецидива при отмене у детей с БА, особенно в возрасте до 12 лет.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дети, интерлейкин-5, меполизумаб, биомаркеры

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):81-86. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mepolizumab in the treatment of bronchial asthma in children

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

Irina M. Mel'nikova², ORCID: 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

Vasilisa A. Pavlenko², e-mail: grvasilisa@mail.ru

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

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

Abstract

Severe bronchial asthma in children remains a serious problem, which is due to the high risk of mortality, side effects of therapy with high doses of glucocorticosteroids, significant consumption of health resources. The article presents modern data on the pathogenetic mechanisms of bronchial asthma, in particular, on the participation of interleukin-5 (IL-5) in the development of eosinophilic inflammation. Research data demonstrate the safety and effectiveness of anti-IL-5 therapy as a supplement to standard treatment for severe eosinophilic BA and its poor control, including in children. Mepolizumab is the most widely researched anti-IL-5-mono-clonal drug. It statistically significantly reduces the level of eosinophilia in the organs, target tissues, reduces the frequency of exacerbations and hospitalizations, significantly reduces the need for maintenance therapy with glucocorticosteroids. The high profile of efficacy and safety of mepolizumab obtained as a result of randomized controlled clinical trials makes it a drug of choice in the treatment of children aged 6 and older with severe eosinophilic BA. However, further post-marketing biomarker studies are required to evaluate the response to anti-IL-5 drugs treatment, to determine the optimal duration and long-term effects of treatment, the risk of relapse in case of withdrawal in children with BA, especially those under 12 years of age.

Keywords: severe bronchial asthma, children, interleukin-5, mepolizumab, biomarkers

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Pavlenko V.A. Mepolizumab in therapy of bronchial asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):81-86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых частых хронических заболеваний детского возраста. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность БА у детей за последние 20 лет заметно выросла и составляет в России в среднем 5,3% [1, 2]. Известно, что при современных стандартах лечения у большинства детей и подростков БА имеет контролируемое течение. В то же время значительное число детей страдает тяжелой формой БА, требующей для управления состоянием регулярного приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с назначением второго препарата и/или системных глюкокортикостероидов (в течение $\geq 50\%$ года) [3]. Несмотря на то что тяжелая БА составляет меньшую долю случаев заболевания, на нее приходится наибольшая доля прямых расходов на лечение [4].

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ БА

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза БА, взаимосвязи иммунных механизмов воспаления и манифестации клинических проявлений заболевания [5]. Для БА характерна эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки бронхов, причем существует положительная корреляция между содержанием эозинофилов в стенке бронхов и степенью тяжести БА [6, 7]. Поэтому одной из важных задач при изучении воспаления, ассоциированного с БА, является выяснение механизмов, лежащих в основе дифференцировки, пролиферации и изменения продолжительности жизни основных клеток-эффекторов – эозинофилов, играющих ведущую роль в патогенезе данного заболевания [8]. Установлено, что увеличение количества эозинофилов, например после снижения дозы поддерживающих ингаляционных глюкокортикостероидов, связано с усилением симптомов и обострением БА [9]. Провоспалительные медиаторы, секретируемые эозинофилами, вызывают повреждение эпителия, инициируя расширение сосудов, сокращение гладких мышц и повышенную секрецию слизи, что, в свою очередь, связано с повышенной гиперреактивностью дыхательных путей, симптомами БА и сужением дыхательных путей. Иницируя позднюю фазу воспаления, эозинофилы обеспечивают ремоделирование дыхательных путей [10, 11]. Эозинофилы модулируют воспалительный процесс, продуцируя большое количество факторов, таких как токсические основные (щелочные) белки, липидные медиаторы, цитокины и супероксид-анионы. Эозинофильный фенотип воспаления, по данным исследования мокроты у детей с тяжелой БА, чаще встречается в младшем возрасте. Отмечено, что эозинофильная инфильтрация дыхательных путей сохраняется у детей с тяжелой формой БА, несмотря на использование высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов [12]. В то же время молекулярные механизмы, быстро и специфически регулирующие уровень эозинофилов, остаются малоизученными [10].

В активации эозинофилов ключевым фактором является интерлейкин-5 (ИЛ-5), поскольку рецепторы для этого цитокина экспрессируются преимущественно на эозинофилах [13]. ИЛ-5 является основным и, возможно, единственным цитокином, специфически вовлеченным в процесс продукции эозинофилов. Он способствует пролиферации, дифференцировке, созреванию эозинофилов, высвобождению их из костного мозга, локальному накоплению в тканях, увеличению жизнеспособности и подавлению апоптоза [14]. ИЛ-5 влияет на хемотаксические, фагоцитарные и цитотоксические свойства эозинофилов, индукцию высвобождения эозинофильного катионного белка, эозинофилсвязанного нейротоксина, эозинофильной пероксидазы [15]. Данный цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, улучшает жизнеспособность эозинофилов; индуцирует переключение синтеза иммуноглобулинов на IgA. Одновременно ИЛ-5 увеличивает экспрессию и аффинность ряда рецепторов и поверхностных антигенов эозинофилов, усиливает синергизм взаимодействия с ФНО- α и - β . Под воздействием ИЛ-5 увеличивается экспрессия матричной РНК ряда факторов и биологически активных белков [16].

Показано, что ИЛ-5 имеет важное значение в формировании воспалительного процесса при БА [17–19]. У больных БА выявлено увеличение концентрации этого цитокина в дыхательных путях после стимуляции специфическим антигеном, а в биоптатах бронхов обнаружено возрастание экспрессии мРНК ИЛ-5, которое коррелирует с тяжестью заболевания и снижением функции легких [20].

ОСНОВЫ ТЕРАПИИ И НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Как следует из отечественных и международных научно-практических программ, консенсусов, основными целями лечения БА являются контроль симптомов и сохранение функции легких с помощью поэтапного подхода. Однако традиционная терапия, основанная на применении ингаляционных глюкокортикостероидов, направлена на общее снижение воспаления и не позволяет проводить целенаправленную коррекцию функции клеток-эффекторов. Данная терапия не обеспечивает достижение контроля более чем у одной трети пациентов, особенно подростков, при этом функция легких и качество жизни могут постепенно ухудшаться. Особого внимания требуют пациенты с тяжелой эозинофильной БА [4, 21, 22].

В связи с вышесказанным большое значение приобретает поиск новых фармакологических стратегий, направленных на регуляцию сложного взаимодействия между различными клетками-эффекторами, в частности эозинофилами, и медиаторами аллергического воспаления при БА [22]. В настоящее время для лечения тяжелой эозинофильной БА (в разных странах) одобрено три новых таргетных препарата антагонистов ИЛ-5: меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб. Меполизумаб и

реслизумаб направленно воздействуют на ИЛ-5, тогда как бенрализумаб связывает альфа-цепь рецептора ИЛ-5 (IL-5R α), обнаруженную на эозинофилах и базофилах [23, 24].

Меполизумаб (Нукала®, GlaxoSmithKline) был первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом, направленно воздействующим на ИЛ-5 [14, 24]. В РФ он зарегистрирован в 2018 г. По структуре и природе возникновения препарат является гуманизированным моноклональным антителом подтипа IgG1-каппа. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессированного на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала от ИЛ-5, а следовательно, снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Препарат показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной БА у детей с 6 лет и старше. Согласно инструкции меполизумаб вводится подкожно медицинским работником. Для детей в возрасте от 6 до 12 лет рекомендуемая доза составляет 40 мг в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Для детей 12 лет и старше препарат назначается в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Препарат предназначен для длительной терапии¹.

Следует отметить, что с 2019 г. меполизумаб рекомендован к включению в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и федеральную программу по обеспечению необходимыми лекарственными средствами.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕПОЛИЗУМАБА

Изначально клинические исследования по оценке эффективности меполизумаба при БА имели недостаточную аргументированную доказательную базу. Так, ранние первые клинические исследования у пациентов с легкой и средней персистирующей БА показали, что меполизумаб значительно снижал количество эозинофилов как в крови, так и в индуцированной мокроте [25, 26], однако исследования выполнены в гетерогенных популяциях, а полученные эффекты не были связаны с соответствующими изменениями симптомов БА, улучшением функции легких, снижением бронхиальной гиперреактивности и статусом активации Т-лимфоцитов. В частности, при введении в однократной внутривенной дозе 10 мг/кг меполизумаб не улучшал позднюю аллергическую реакцию на стимуляцию аллергеном и бронхиальную реакцию на гистамин у пациентов с персистирующей БА [25]. Кроме того, у пациентов с персистирующей БА, получающих ежемесячно данный препарат в дозе 250 или 750 мг в течение 3 месяцев, не снижалась частота обострений, не изменялся объем форсированного выдоха за 1 секунду, пиковая скорость выдоха, не улучшалось общее качество

жизни пациентов [27]. Впоследствии сама методика проведения эксперимента подверглась критике, что привело к существенным изменениям в протоколах клинических исследований [28].

В дальнейшем многими клиническими исследованиями была убедительно продемонстрирована безопасность и эффективность меполизумаба у пациентов с БА с количеством эозинофилов в крови более 150 клеток/мкл или более 300 клеток/мкл в предыдущем году^{2,3} [14, 23, 29–31]. Конкретные педиатрические данные по меполизумабу представлены в клинических исследованиях по определению его дозы, эффективности и безопасности при тяжелой БА (DREAM) [14]; по лечению пациентов с тяжелой эозинофильной БА в возрасте 12 лет и старше (MENSA) [30]; по возможности снижения дозы глюкокортикостероидов с помощью меполизумаба у детей в возрасте 16 лет и старше (SIRIUS) [31]. Эти клинические исследования убедительно свидетельствовали, что применение препарата на основе моноклональных антител к ИЛ-5 вызывает существенное снижение уровня эозинофилии не только в органах и тканях-мишенях, но и в сыворотке крови в целом [12, 32, 33].

В исследовании DREAM было продемонстрировано, что эффективность применения меполизумаба статистически связана лишь с изменением количества эозинофилов в периферической крови [14]. Независимые исследования MENSA, MUSCA, SIRIUS показали, что терапия данным препаратом способствовала снижению уровня эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, мокроты, лаважной жидкости, уменьшению частоты астматических приступов и симптомов БА [32, 34]. Было отмечено, что меполизумаб существенно снижал частоту тяжелых обострений БА [30], что позволяло существенно уменьшить дозу глюкокортикостероидов без риска потери контроля над течением БА [14, 30, 31].

В ряде клинических исследований выявлено, что у детей в возрасте ≥ 12 лет с тяжелой эозинофильной БА добавление меполизумаба к текущей терапии значительно снижало частоту клинически значимых обострений, что позволило существенно снизить суточную дозу глюкокортикостероидов по сравнению с плацебо. На фоне терапии с включением меполизумаба значительно улучшались контроль БА, функция легких, качество жизни, имелась приемлемая переносимость [33, 35].

В ходе открытого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности меполизумаба с участием детей в возрасте 6–11 лет, страдающих тяжелой эозинофильной БА, было выявлено, что профиль безопасности аналогичен установленному профилю у пациентов в возрасте старше 12 лет. В результате таргетной терапии существенно уменьшилось количество эозинофилов в крови. Так, введение меполизумаба пациентам, у которых уровень эозинофилов превышал 200 клеток/мкл, уже на

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43ea01c5-1ede-40eb-bad8-c2511fa54639&t. Дата обращения 30.12.19.

² Nucala: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. First published: 03/12/2015. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf.

³ Nucala labelling. Food and Drug Administration. First approval: 11/04/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lb1.pdf.

3-й день после инъекции способствовало снижению эозинофилии, практически до физиологической нормы, что сопровождалось улучшением контроля БА [3, 36]. У детей 6–11 лет, получавших меполизумаб каждые 4 недели в течение 12 недель, было выявлено достоверное снижение эозинофилии на 89% от исходного уровня при хорошей переносимости препарата [12].

Согласно данным клинических исследований, меполизумаб обладает хорошим профилем безопасности, что делает его новым многообещающим средством лечения пациентов с тяжелой БА, отчаявшихся в поисках эффективной терапии [12, 23, 32, 33, 37, 38]. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время терапии являлись головная боль, реакции в месте инъекции, боль в спине.

В связи с тем, что меполизумаб является иммуногенным лекарственным средством, он потенциально может спровоцировать выработку на него собственных антител. В целом в ходе клинических исследований подобное осложнение было зарегистрировано у 6% пациентов, получавших препарат подкожно в дозе 100 мг. Нейтрализующие антитела были выявлены у 1 пациента, получавшего меполизумаб. Антитела к меполизумабу не оказывали заметного влияния на фармакокинетику или фармакодинамику препарата у большинства пациентов. Также не было корреляции между титрами антител и изменением уровня эозинофилов [39, 40].

Интересно отметить, что через 12 месяцев предлагается проведение оценки эффективности терапии у пациентов, получающих меполизумаб, чтобы убедиться, что частота обострений БА снизилась как минимум на 50%. Это необходимо для того, чтобы решить, следует ли про-

должать терапию этим биологическим препаратом [28], т. к. стоимость его достаточно велика.

Отметим, что в настоящее время имеются контролируемые клинические исследования по оценке эффективности меполизумаба и при другой эозинофильной патологии: при хроническом риносинусите с полипозом носа, эозинофильном эзофагите, гиперэозинофильном синдроме, эозинофильном гранулематозе с полиангиитом, эозинофильной хронической обструктивной болезни легких [41]. Более того, имеются данные о положительном эффекте применения меполизумаба при тяжелых резистентных формах аллергического ринита и синдроме Черджа – Стросса [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тяжелые формы эозинофильной БА сложно поддаются лечению и варианты медикаментозной терапии весьма ограничены. Меполизумаб является наиболее широко исследованным антиИЛ-5-моноклональным препаратом. Он статистически значимо снижает частоту обострений заболевания и госпитализаций больных, способствует существенному сокращению потребности в поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. Высокий профиль эффективности и безопасности меполизумаба, полученный в результате рандомизированных контролируемых клинических исследований, делает его препаратом выбора при лечении детей 6 лет и старше с фенотипом тяжелой эозинофильной БА. 

Поступила / Received 11.01.2019

Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2020

Принята в печать / Accepted 30.01.2020

Список литературы

1. Батожагдалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Fenne H.A., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
3. Gupta A., Ikeda M., Geng B., Azmi J., Price R.G., Bradford E.S., Yancey S.W., Steinfeld J. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1336–1342.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.005.
4. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
5. Johnson N., Varughese B., De La Torre M.A. et al. Review of Respiratory Biologic Agents in Severe Asthma. *Cureus*. 2019;11(9):e5690. doi: 10.7759/cureus.5690.
6. Bochner B.S. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy* *Asthma Immunol*. 2018;121(2):150–155. doi: 10.1016/j.anai.2018.02.031.
7. Kay A.B. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):575–582. doi: 10.1111/cea.12480.
8. Simon H.U., Yousefi S., Germic N. et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;181(1):1–13. doi: 10.1159/000504847.
9. Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):64–72. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9809100.
10. Hakansson K.E.J., Rasmussen L.J.H., Godtfredsen N.S. et al. The biomarkers suPAR and blood eosinophils are associated with hospital readmissions and mortality in asthma – a retrospective cohort study. *Respir Res*. 2019;20(2):258. doi: 10.1186/s12931-019-1234-4.
11. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*. 2004;25(9):477–482. doi: 10.1016/j.it.2004.07.006.
12. Gupta A., Poulliquen I., Austin D. et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(12):1957–1967. doi: 10.1002/ppul.24508.
13. Sehmi R., Wood L.J., Watson R. et al. Allergen-induced increases in IL-5 receptor alpha-subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation. *J Clin Invest*. 1997;100(10):2466–2475. doi: 10.1172/JCI119789.
14. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(651):651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
15. Spergel J.M., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):456–463. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.044.
16. Ружицкая Е.А., Виноградова Т.В., Семенов А.В. и др. Секретция цитокинов при эозинофилии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;(2):29–36. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/issue/viewFile/6/8>.
17. Сазонов А.Э., Петровский Ф.И., Иванчук И.И. и др. Экспрессия интерлейкина-5 в мокроте больных бронхиальной астмой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;135(4):437–440. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya-mrnk-membranosvyazannoy-i-rastvorimoy-izoforn-subedinity-retseptora-interleykina-5-v-indutsirovannoy-mokrote-i>.
18. Иванчук И.И., Огородова Л.М., Сазонов А.Э., Лещева И.С. и др. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель

- эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология*. 2004;6(1–2):117–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-rekombinantnogo-interleukina-5-na-apoptoticheskuju-gibel-eozinofilov-perifericheskoy-krovi-bolnyh-bronhialnoy-astmoj>.
19. Ружицкая Е.А., Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л. и др. Взаимосвязь цитокинового статуса и эозинофилии у детей с аллергическими бронхолегочными заболеваниями. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клин. медицина*. 2012;10(4):89–94. Режим доступа: <https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/5123>.
 20. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Попова И.С. и др. Экспрессия мРНК мембраносвязанной и растворимой изоформ альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-5 в индуцированной мокроте и периферической крови больных бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2005;1(4):41–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12161176>.
 21. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11(1):3137–3144. doi: 10.2147/DDDT.S150656.
 22. Selby L., Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(2):132–140. doi: 10.1097/ACI.0000000000000521.
 23. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(3):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.
 24. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(9):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
 25. Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000;356(9248):2144–2148. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03496-6.
 26. Buttner C., Lun A., Spletstoesser T. et al. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Respir J.* 2003;21(5):799–803. doi: 10.1183/09031936.03.00027302.
 27. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C.
 28. Powell C., Milan S.J., Dwan K. et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;27(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.
 29. Giovannini M., Mori F., Barni S. et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):151. doi: 10.1186/s13052-019-0737-4.
 30. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1198–1207. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403290>.
 31. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189–1197. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403291>.
 32. Hilvering B., Xue L., Pavord I.D. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Thorax.* 2015;9(4):135–145. doi: 10.1177/1753465815581279.
 33. Deeks E.D. Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs.* 2016;30(4):361–370. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-016-0182-5>.
 34. Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res.* 2019;20(1):169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7.
 35. Varricchi G., Canonica G.W. The role of interleukin 5 in asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(9):903–905. doi: 10.1080/1744666X.2016.1208564.
 36. Schwarz C., Müller L., Lau S. et al. Mepolizumab-a novel option for the treatment of hypereosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(1):28–33. doi: 10.1111/pai.12809.
 37. Kurosawa M., Sutoh E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):40–45. doi: 10.18176/jiaci.0285.
 38. Толкушин А.Г., Рогов В.А., Иванов Д.А. и др. Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Качественная клиническая практика.* 2019;1(1):19–26. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10061.
 39. Pertzov B., Untermaier A., Shtraichman O. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in a real-world cohort of patients with severe eosinophilic asthma. *J Asthma.* 2019;3(3):1–6. doi: 10.1080/02770903.2019.1658208.
 40. Weir E., Paton J.J. Mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma not eligible for omalizumab: one center's early clinical experience. *Journal of Asthma.* 2019;22(1):1–4. doi: 10.1080/02770903.2019.1579833.
 41. Cavaliere C., Frati F., Ridolo E. et al. The spectrum of therapeutic activity of mepolizumab. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):959–967. doi: 10.1080/1744666X.2019.1656065.
 42. Comberiati P., McCormack K., Malka-Rais J. et al. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2689–2696.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.053.

References

1. Batozhargalova B.T., Mizernitsky Y.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(4):59–69. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds.) *National program: Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention.* Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.). Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
3. Gupta A., Ikeda M., Geng B., Azmi J., Price R.G., Bradford E.S., Yancey S.W., Steinfeld J. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1336–1342.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.005.
4. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
5. Johnson N., Varughese B., De La Torre M.A. et al. Review of Respiratory Biologic Agents in Severe Asthma. *Cureus.* 2019;11(9):e5690. doi: 10.7759/cureus.5690.
6. Bochner B.S. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(2):150–155. doi: 10.1016/j.anai.2018.02.031.
7. Kay A.B. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):575–582. doi: 10.1111/cea.12480.
8. Simon H.U., Yousefi S., Germic N. et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;181(1):1–13. doi: 10.1159/000504847.
9. Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):64–72. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9809100.
10. Hakansson K.E.J., Rasmussen L.J.H., Godtfredsen N.S. et al. The biomarkers sPAP and blood eosinophils are associated with hospital readmissions and mortality in asthma – a retrospective cohort study. *Respir Res.* 2019;20(2):258. doi: 10.1186/s12931-019-1234-4.
11. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol.* 2004;25(9):477–482. doi: 10.1016/j.it.2004.07.006.
12. Gupta A., Pouliquen I., Austin D. et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1957–1967. doi: 10.1002/ppul.24508.
13. Sehmi R., Wood L.J., Watson R. et al. Allergen-induced increases in IL-5 receptor alpha-subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation. *J Clin Invest.* 1997;100(10):2466–2475. doi: 10.1172/JCI119789.
14. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(651):659–669. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
15. Spergel J.M., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):456–463. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.044.
16. Ruzhitskaya E.A., Vinogradova T.V., Semyonov A.V., Pampura A.N., Treneva M.S., Sukhorukov V.S. Cytokine secretion in children with eosinophilia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2015;2(2):29–36. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/issue/view-File/6/8>.
17. Sazonov A.Eh., Petrovskiy F.I., Ivanchuk I.I. et al. Expression of mRNA membrane-anchored and soluble isoforms of receptor of interleukin-5 α -subunit in induced sputum and peripheral blood in patients with bronchial asthma. *Byulleten' ehksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of experimental biology and medicine.* 2003;135(4):437–440. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya>

- mrnk-membranosvyazannyi-i-rastvorimoy-izom-subedinitiy-retseptora-interleikina-5-v-indutsirovannyi-mokrote-i.
18. Ivanchuk I.I., Ogorodova L.M., Sazonov A.Eh., Leshcheva I.S. et al. Effect of recombinant interleukin-5 on apoptotic death of eosinophils of peripheral blood in patients with bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology*. 2004;6(1–2):117–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-rekombinantnogo-interleikina-5-na-apopticheskiy-gibel-eo3inofilov-perifericheskoy-krovi-bolnyh-bronhialnoy-astmoy>.
 19. Ruzhitskaya E.A., Minenkova T.A., Mizernitskiy Yu.L. et al. Correlation of cytokine status and eosinophilia in children with allergic bronchopulmonary diseases. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klin. Meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine*. 2012;10(4):89–94. (In Russ.) Available at: <https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/5123>.
 20. Sazonov A.Eh., Ivanchuk I.I., Popova I.S. et al. Expression of mRNA of membrane-bound and soluble isoforms of alpha-subunit of interleukin-5 receptor induced sputum and peripheral blood of bronchial asthma patients. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2005;1(1):41–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12161176/>.
 21. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11(1):3137–3144. doi: 10.2147/DDDT.S150656.
 22. Selby L., Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(2):132–140. doi: 10.1097/ACI.0000000000000521.
 23. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010601.
 24. Halder P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(9):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
 25. Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03496-6.
 26. Buttner C., Lun A., Splettstoesser T. et al. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Respir J*. 2003;21(5):799–803. doi: 10.1183/09031936.03.00027302.
 27. Flood-Page P., Swenson C., Faierman I. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C.
 28. Powell C., Milan S.J., Dwan K. et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;27(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.
 29. Giovannini M., Mori F., Barni S. et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):151. doi: 10.1186/s13052-019-0737-4.
 30. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1198–1207. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403290>.
 31. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–1197. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403291>.
 32. Hilvering B., Xue L., Pavord I.D. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Thorax*. 2015;9(4):135–145. doi: 10.1177/1753465815581279.
 33. Deeks E.D. Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs*. 2016;30(4):361–370. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-016-0182-5>.
 34. Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019;20(1):169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7.
 35. Varricchi G., Canonica G.W. The role of interleukin 5 in asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(9):903–905. doi: 10.1080/1744666X.2016.1208564.
 36. Schwarz C., Müller L., Lau S. et al. Mepolizumab-a novel option for the treatment of hypereosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(1):28–33. doi: 10.1111/pai.12809.
 37. Kurosawa M., Sutoh E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):40–45. doi: 10.18176/jiaci.0285.
 38. Tolkushin A.G., Rogov V.A., Ivanov D.A., Pogudina N.L. Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1(1):19–26. (In Russ.) doi: 10.24411/2588-0519-2019-10061.
 39. Pertsov B., Unterman A., Shtraichman O. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in a real-world cohort of patients with severe eosinophilic asthma. *J Asthma*. 2019;3(1):1–6. doi: 10.1080/02770903.2019.1658208.
 40. Weir E., Paton J.J. Mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma not eligible for omalizumab: one center's early clinical experience. *Journal of Asthma*. 2019;22(1):1–4. doi: 10.1080/02770903.2019.1579833.
 41. Cavaliere C., Frati F., Ridolo E. et al. The spectrum of therapeutic activity of mepolizumab. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(9):959–967. doi: 10.1080/1744666X.2019.1656065.
 42. Comberiati P., McCormack K., Malka-Rais J. et al. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2689–2696.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.053.

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. Вельтишева» 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: yulmiz@mail.ru

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой 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: imyar@mail.ru

Павленко Василиса Александровна, к.м.н., ассистент 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: grvasilisa@mail.ru

Information about the authors:

Yuriy L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med), professor, Honored Worker of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Separate Structural Subdivision «The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev» of the 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; e-mail: yulmiz@mail.ru

Irina M. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med), professor, head of the Department of Pediatrics No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: imyar@mail.ru

Vasilisa A. Pavlenko, Cand. of Sci. (Med), assistant professor of the Department of Pediatrics No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: grvasilisa@mail.ru

Гигиенические аспекты поддержания эффективного носового дыхания у детей

В.К. Котлуков✉, ORCID: 0000-0002-0669-2453, e-mail: kotlukov@rambler.ru

Н.В. Антипова, e-mail: doc70@list.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Причин для возникновения заложенности носовых ходов у детей множество. В каждом конкретном случае врачу приходится находить факторы, которые вызывают стойкую или периодически возникающую заложенность носа. Как правило, в разных возрастных группах причины затрудненного носового дыхания разные. Легкая заложенность носа с первых дней жизни, которую можно определить как «шумное дыхание», может быть вариантом нормы у здоровых детей или быть проявлением врожденного стридора. Особенности питания детей грудного возраста часто приводят к срыгиваниям, что способствует раздражению слизистой оболочки носоглотки желудочным содержимым и провоцирует воспалительный процесс, который приводит к длительному затруднению носового дыхания. Данная проблема решается совместными усилиями педиатра и ЛОР-врача. Острое воспаление околоносовых пазух – гайморит, этмоидит, фронтит, сфеноидит – чаще всего развивается как осложнение после ОРВИ, особенно при посещении детского дошкольного учреждения, способствующего тесному контакту детей между собой и «обмену» различными инфекциями. Естественной реакцией на попадание в верхние дыхательные пути патогенных микроорганизмов является гипертрофия лимфоидной ткани глоточного кольца (аденоидит, гипертрофия миндалин), что приводит к нарушению носового дыхания. Распространенной причиной затруднения носового дыхания у детей являются аллергические риниты. Сочетание гипертрофии лимфоидной ткани, синусита и аллергической патологии создает сложный причинно-следственный комплекс с постоянным затруднением носового дыхания. Вышеперечисленное диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к проблеме, который позволит сформулировать правильный диагноз и определить эффективную тактику лечения. Одной из ведущих мер профилактики нарушения носового дыхания и его восстановления при ринитах, аденоидитах, синуситах различной этиологии является ирригация слизистой оболочки носа солевыми растворами. У новорожденных и детей раннего возраста удобно и полезно для очищения полости носа от секрета после ирригации использование назальных аспираторов. В статье приведены правила использования аспиратора, обоснована необходимость ирригационных процедур. Применение этих методов поможет эффективно предотвратить нарушения носового дыхания.

Ключевые слова: носовое дыхание, дети, гигиенические аспекты ухода за слизистой оболочкой носа, элиминационно-ирригационная терапия

Для цитирования: Котлуков В.К., Антипова Н.В. Гигиенические аспекты поддержания эффективного носового дыхания у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):87-91. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Maintenance of effective nasal breathing in children: hygienic aspects

Vladimir K. Kotlukov✉, ORCID: 0000-0002-0669-2453, e-mail: kotlukov@rambler.ru

Nadezhda V. Antipova, e-mail: doc70@list.ru

Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Nasal congestion in children has many causes. In each case, the doctor has to find factors that cause chronic or intermittent nasal congestion. As a rule, the causes of impaired nasal airflow differ between different age groups. Mild nasal congestion from the first days of life, which can be defined as “stertorous breathing,” may be a normal variant in healthy children or a manifestation of stridor congenitus. Eating habits of infants often lead to regurgitation, which can contribute to the irritation of nasopharyngeal mucosa with stomach contents and provoke an inflammatory response that leads to prolonged nasal breathing problems. This problem is solved by the joint efforts of a paediatrician and an ENT doctor. Acute inflammation of the paranasal sinuses – sinusitis, ethmoiditis, frontal sinusitis, sphenoiditis – most often develops as a complication after acute respiratory viral infections, especially when children attend a kindergarten, which promotes close contact and exchange of infectious agents between children. Hypertrophy of the lymphoid tissue of the pharyngeal ring (adenoiditis, hypertrophy of the tonsils) is a natural reaction to the invasion of the upper respiratory tract by pathogenic microbes, which leads to impaired nasal breathing. Allergic rhinitis is a common cause of nasal breathing problems in children. The combination of lymphoid tissue hypertrophy, sinusitis and allergic pathology creates a complicated cause-and-effect complex with constant nasal breathing problems. The above-mentioned circumstances necessitate a multidisciplinary approach to the problem, which will make it possible to formulate the correct diagnosis and

determine the effective therapeutic approach. Saline nasal irrigation is one of the leading measures to prevent nasal breathing disorders and treat rhinitis, adenoiditis, sinusitis of various etiologies. In newborns and young children, the use of nasal aspirators is a convenient and useful method to clean the nasal cavity from secretion after nasal irrigation. The article explains how to use the aspirator and demonstrates the need for irrigation procedures. The use of these methods will effectively prevent nasal breathing problems.

Keywords: nasal breathing, children, hygienic aspects of care for the nasal mucosa, elimination-irrigation therapy

For citation: Kotlukov V.K., Antipova N.V. Maintenance of effective nasal breathing in children: hygienic aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):87-91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дыхание – одна из основных жизненных функций организма. Основная функция дыхания заключается в проведении воздуха в легкие, очищении его от пылевых частиц, защите легких от отрицательных воздействий бактерий, вирусов, инородных частиц. Кроме того, дыхательные пути согревают и увлажняют вдыхаемый воздух. При физиологическом дыхании вдох и выдох осуществляются через нос.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОСОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ

Анатомо-физиологические особенности строения полости носа определяют особенности носового дыхания ребенка. Этими особенностями являются строение полости носа и носовых ходов у детей первых лет жизни. В этом возрасте носовые ходы короткие, строение носа имеет уплощенный характер из-за недостаточно развитого лицевого скелета. Носовые ходы более узкие, раковины – утолщенные. Носовые ходы окончательно формируются только к 4 годам. Полость носа – относительно малых размеров. Слизистая оболочка очень рыхлая, хорошо снабжена кровеносными сосудами. Любой воспалительный процесс приводит к развитию отека и уменьшению просвета носовых ходов. Нередко происходит застой слизи в носовых ходах. Она может подсыхать, образуя корочки. При закрытии носовых ходов может возникнуть одышка, у грудного ребенка нарушается акт сосания при кормлении, возникает беспокойство. Дети в связи с затруднением носового дыхания начинают дышать ртом, у них нарушается согревание поступающего воздуха и увеличивается склонность к инфекционным заболеваниям. При нарушении носового дыхания отмечается отсутствие различия запахов. Это приводит к нарушению аппетита, а также к нарушению представления о внешней среде. Дыхание через нос является физиологическим, дыхание через рот – признаком заболевания носа.

Таким образом, из-за анатомо-физиологических особенностей носовых ходов у детей раннего возраста дренажная функция значительно затруднена. К другой анатомо-физиологической особенности строения поло-

сти носа у новорожденных и детей раннего возраста относится то, что в области свободного края нижней и средней носовых раковин отсутствует кавернозная (пещеристая) ткань.

Немаловажными у детей раннего возраста являются возрастные особенности строения слизистой оболочки полости носа [1]. Это обуславливает неустойчивость защитной функции слизистой оболочки носа из-за продолжающегося в процессе онтогенеза неравномерного по срокам, темпам и дифференцировке морфофункциональных структур роста, что предопределяет повышенную угрозу от внешних факторов: вирусов, бактерий, пыли, аллергенов, химических соединений и т.д. В связи с этим были выделены «критические» возрастные периоды, когда несовершенство защитных механизмов слизистой полости носа особенно выражено: период новорожденности, грудной и ранний детский возраст.

К наиболее значимым отличиям строения слизистой оболочки полости носа у детей грудного возраста от других возрастных групп относится особенность организации железистых структур с резким преобладанием слизистого компонента над серозным в сочетании с минимальным развитием кавернозной ткани на нижней носовой раковине. Эти гистоморфологические отличия сказываются на особенностях течения воспалительных заболеваний: быстро развивается obturация полости носа слизистым секретом и наблюдается отсутствие или слабо выраженный эффект от применения назальных деконгестантов [2–4].

Кроме того, существует возрастной гигиенический аспект – отсутствие навыка санировать полость носа, а у детей грудного возраста имеет значение и тот факт, что большую часть дня дети находятся в горизонтальном положении, что также ухудшает носовое дыхание.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАТРУДНЕНИЯ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Причин для возникновения затрудненного дыхания у детей может быть множество, и в каждом конкретном случае врачу приходится выяснять и находить один, два и более факторов, вызывающих стойкую или периодическую заложенность носа.

Сразу после рождения ребенка кардинально меняется среда обитания, органы дыхания включаются в работу, поэтому первые недели жизни железы слизистой носа периодически вырабатывают повышенное количество секрета. Подобное явление носит защитный характер и объясняется необходимостью очистить верхние дыхательные пути от бактерий, вирусов, механических и химических раздражителей. Физиологический ринит усугубляется несовершенством анатомического строения носовой полости новорожденного, что способствует застою секрета, вследствие чего может возникать заложенность носа. В грудном возрасте от 5 месяцев физиологический ринит связан с периодом прорезывания зубов. Явления гиперсекреции в этом случае вызваны приливом крови к деснам и раздражением слизистых соседних анатомических структур. Гипертермия продолжительностью не более 2 дней в этот период обусловлена выработкой большого количества биологически активных веществ. Сухой редкий кашель носит рефлекторный характер и обусловлен затеканием слизи в глотку.

Одной из причин заложенности носа может быть искривление носовой перегородки, которое может быть как приобретенным, так и врожденным. Заложенность носа в таких случаях не уменьшается, а лишь прогрессирует.

Другими причинами заложенности носа у детей являются:

- аллергия;
- сухой воздух в помещении;
- расширение кровеносных сосудов из-за частых респираторных заболеваний;
- истончение слизистой оболочки (атрофический ринит);
- аденоиды и гипертрофия миндалин;
- инородные тела в носу;
- побочный эффект от лечения некоторыми лекарствами;
- узкие носовые ходы;
- незрелость слизистой оболочки носа.

Если появилась подобная проблема, лучшее решение – обратиться к педиатру, который назначит необходимое лекарственное средство от заложенности носа, обратит внимание на гигиенические аспекты ухода за слизистой оболочкой носа у детей для обеспечения эффективного носового дыхания.

Таким образом, приведенные причины, которые, как правило, приводят к развитию назальной обструкции, являются основанием для проведения элиминационно-ирригационной терапии (ЭИТ). Процедура является эффективной профилактикой развития заложенности носа, острого воспаления верхних дыхательных путей и среднего уха, помогает сохранять эффективное носовое дыхание. Особую актуальность данная процедура имеет в раннем детском возрасте.

Гигиенический уход за полостью носа, осуществляемый промыванием полости носа с применением стерильных изотонических растворов, приводит к механическому очищению слизистой оболочки, элиминации патологических агентов, увлажнению и нормализации защитной

функции мерцательного эпителия, существенному облегчению носового дыхания.

В настоящее время ЭИТ является не только мерой профилактики ОРВИ у детей, но и неотъемлемой частью интраназальной топической терапии респираторных инфекций в педиатрии. Доказательством эффективности ЭИТ является включение ее в международные согласительные документы – EPOS 2012 и ARIA 2008 [5, 6].

Для повышения эффективности носового дыхания необходимо поддержание оптимальной влажности воздуха в помещении, в котором находится ребенок. Однако этого бывает недостаточно. Необходимо своевременное и правильное очищение полости носа детей раннего возраста, увлажнение слизистой оболочки полости носа. ЭИТ играет важную роль в уменьшении случаев бактериального носительства. Промывание полости носа детям изотоническим раствором морской воды в период подъема заболеваемости ОРВИ и гриппа существенно снижает количество больных детей. Применение ЭИТ при острых заболеваниях ВДП повышает эффективность топических лекарственных препаратов [5]. Методика увлажнения и очищения слизистой оболочки полости носа широко распространена во многих странах и рекомендована экспертами для профилактики и лечения аллергического ринита [7, 8].

Появление современных готовых соляных растворов для промывания носа ребенку, обеспечивающих дозированное как капельное, так и мелкодисперсное распыление препарата в носовой полости, значительно облегчило проведение данной процедуры медицинскими работниками и родителями. Предлагаемые растворы производятся из морской воды, очищаются, содержание солей доводится до изотонического. Они содержат такие микроэлементы, как кальций, железо, магний, медь, способствующие нормализации реологических свойств слизистого отделяемого.

Британская компания GlaxoSmithKline представляет эффективный и простой в применении комплекс Отривин Бэби® для увлажнения и мягкого очищения слизистой оболочки носовой полости у новорожденных, грудных и детей младшего детского возраста. Комплекс Отривин Бэби® включает в себя изотонические растворы для орошения полости носа в виде капель (одноразовые флаконы-капельницы), назальный аспиратор и сменные насадки к нему.

Отривин Бэби® в виде капель (стерильный изотонический раствор хлорида натрия 0,74%, уровень pH которого близок к назальному секрету) давно и эффективно используется для ежедневной гигиены полости носа у новорожденных и детей до 2 лет. Применение раствора способствует поддержанию физиологического состояния слизистой оболочки полости носа, разжижению слизи и облегчению ее удаления из носа, усиливает резистентность слизистой оболочки к болезнетворным бактериям и вирусам, способствует удалению аллергенов при аллергических ринитах. Также комплекс Отривин Бэби® применяется при сухости и раздраже-

нии слизистой оболочки полости носа во время простудных заболеваний, неблагоприятных условиях окружающей среды.

Так как дети до 2 лет не умеют очищать нос самостоятельно, то предложенный вариант с использованием Отривин Бэби® позволяет родителям удобно и просто проводить ежедневный туалет полости носа ребенка благодаря простой технике очищения носовых ходов и удобной форме аспиратора. Преимущества аспиратора: легкость в использовании; очевидность результата за счет прозрачных стенок насадки; эффективность аспирации благодаря возможности контролировать давление в насадке; безопасность вследствие контролируемости процедуры; движение секрета в одном направлении из полости носа младенца в насадку, содержащую фильтр. Замена одноразовых насадок после каждого применения обеспечивает высокую степень гигиены полости носа малыша и не требует стерилизации аспиратора.

Удаление отделяемого из полости носа и увлажнение слизистой оболочки являются необходимыми условиями для обеспечения эффективного носового дыхания, профилактики и лечения ринитов и средних отитов у детей.

Литературные данные свидетельствуют об эффективности использования комплекса Отривин Бэби® у детей раннего возраста. Исследования показали, что комплекс Отривин Бэби® позволял более эффективно уменьшать симптоматику острого вирусного ринита по сравнению с промываниями только солевым раствором [9, 10]. Комплекс полностью удовлетворяет родителей при лече-

нии заложенности носа у детей, аспиратор восстанавливает эффективное носовое дыхание, что обеспечивает нормальное кормление ребенка, улучшает качество сна. Положительными являются безопасность аспиратора и простота неинвазивного очищения носовых ходов у детей [11–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, состояние носовых ходов и слизистой оболочки носа важно для здоровья ребенка, поэтому необходимо обеспечивать гигиенический уход за этой важной частью тела как в периоды благополучия, так и в неблагоприятные моменты – инфекции, эпидемии, при жаркой или холодной погоде, повышенной запыленности и т.д. Приведенные данные позволяют рекомендовать комплекс Отривин Бэби® для широкого использования в качестве средства ежедневного гигиенического ухода за полостью носа для обеспечения эффективного носового дыхания у детей, включая новорожденных. Комплекс эффективен для профилактики и лечения острых и рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, аллергических ринитов. Применение терапевтического комплекса Отривин Бэби® у детей позволяет ограничить использование деконгестантов, сократив частоту побочных эффектов от их применения.



Поступила / Received 10.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2020
Принята в печать / Accepted 26.01.2020

Список литературы

1. Молдавская А.А., Петров В.В., Аведисян В.Э. Сравнительная характеристика морфологии слизистой оболочки носовых раковин человека в раннем постнатальном онтогенезе. *Успехи современного естествознания*. 2007;(7):51–53. Режим доступа: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11282>.
2. Gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici (istituto presso l'AIFA). Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. *Quaderni acp*. 2007;14(4):154–159. Available at: https://www.acp.it/wp-content/uploads/Quaderni-acp-2007_144_154-1591.pdf.
3. Clement P.A.R., Bluestone C.D., Gordts F., Lusk R.P., Otten F.W.A., Goossens H. et al. Management of Rhinosinusitis in Children: Consensus Meeting, Brussels, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(1):31–34. doi: 10.1001/archotol.124.1.31.
4. Faden H.S. Immunology of the Middle Ear: Role of Local and Systemic Antibodies in Clearance of Viruses and Bacteria. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;830(1):49–61. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51878.x.
5. Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
6. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(s86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
7. Гаращенко М.В., Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И. Элиминационная терапия в профилактических программах сезонной профилактики гриппа и ОРВИ. *РМЖ*. 2005;13(1):52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Eliminacionnaya_terapiya_v_profilakticheskikh_programmah_sezonnoy_profilaktiki_grippa_i_ORVI/
8. Cordray S., Harjo J.B., Miner L. Comparison of intranasal hypertonic dead sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J*. 2005;84(7):426–430. doi: 10.1177/014556130508400713.
9. Montanari G. Сравнительное исследование эффективности терапии острых инфекционных ринитов с использованием солевых растворов. *Лечащий врач*. 2012;(4):94–96. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/04/15435410/>
10. Касати М., Пикка М., Маринелло Р., Квартароне Дж. Безопасность применения Отривин Бэби при лечении заложенности носа у детей. *Педиатрия – Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2011;(1):47–51. Режим доступа: http://con-med.bxd.su/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2011/bezopasnost_primeneniya_effektivnost_i_stepen_udovletvoreniya_roditeley_nazalnym_aspiratorom_otrivin/
11. Старостина Л.С. Санация полости носа у детей раннего возраста. *Педиатрия – Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2019;(1):33–36. doi: 10.26442/26586630.2019.1.190320.
12. Карнеева О.В. Современные возможности профилактики респираторно-вирусных инфекций и осложнений острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия – Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013;(1):27–30. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2013/sovremennye_vozmozhnosti_profilaktiki_respiratorno_virusnykh_infektsiy_i_oslozhneniy_ostrykh_respiratsionnykh_zabolevaniy_u_detey
13. Seppely M., Krayenbuhl M., Simmen D. et al. Rhinomer pour la thérapie de la pathologie rhinosinusale. *ORL Highlights*. 1995;2(2):20–24.
14. Traissac L., Bordenave L., Bareille R. et al. In vitro study of the effect of sea water by-products in the respiratory mucosa. *Rev Soc Fr ORL*. 1995;32:43–49.
15. Tabary O., Muselet C., Yvin J.C., Halley-Vanhove B., Puchelle E., Jacquot J. et al. Physiomer® reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells. *Eur Respir J*. 2001;18:661–666. doi: 10.1183/09031936.01.00075201.

References

1. Moldavskaya A.A., Petrov V.V., Avedisyan V.E. Comparative characteristics of the morphology of mucous membrane covering the human nasal concha in early postnatal ontogenesis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Modern Natural Sciences*. 2007;(7):51–53. (In Russ.) Available at: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11282>.
2. Gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici (istituito presso l'AIFA). Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. *Quaderni acp*. 2007;14(4):154–159. Available at: https://www.acp.it/wp-content/uploads/Quaderni-acp-2007_144_154-1591.pdf.
3. Clement P.A.R., Bluestone C.D., Gordts F., Lusk R.P., Otten F.W.A., Goossens H. et al. Management of Rhinosinusitis in Children: Consensus Meeting, Brussels, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(1):31–34. doi: 10.1001/archotol.124.1.31.
4. Faden H.S. Immunology of the Middle Ear: Role of Local and Systemic Antibodies in Clearance of Viruses and Bacteria. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;830(1):49–61. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51878.x.
5. Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
6. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(s86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
7. Garashchenko M.V., Il'enko L.I., Garashchenko T.I. Elimination therapy in the seasonal influenza and ARVI prevention programs. *RMGH = RMJ*. 2005;13(1):52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Eliminacionnaya_terapiya_v_profilakticheskikh_programmah_sezonnoy_profilaktiki_grippa_i_ORVI/
8. Cordray S., Harjo J.B., Miner L. Comparison of intranasal hypertonic dead sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J*. 2005;84(7):426–430. doi: 10.1177/014556130508400713.
9. Montanari G. Comparative study of the effectiveness of therapy of sharp infectious rhinitis with the use of the salt solutions. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2012;(4):94–96. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/04/15435410/>
10. Kasati M., Pikka M., Marinello R., Kvartarone Dzh. Safety, effectiveness and parents' satisfaction with Otrivin Baby nasal aspirator in the treatment of nasal congestion in children. *Consilium Medicum = Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2011;(1):47–51. (In Russ.) Available at: http://con-med.bxd.su/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2011/bezopasnost_primneniya_effektivnost_i_stepen_udovletvoreniya_roditeley_nazalnym_aspiratorom_otrivin/
11. Starostina L.S. Sanitation of the nasal cavity in young children. *Pediatrya – Prilozhenie k zhurnal. Consilium Medicum = Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2019;(1):33–36. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2019.1.190320.
12. Karneeva O.V. Novel opportunities in the prevention of respiratory viral infections and complications of acute respiratory infections in children. *Pediatrya – Prilozhenie k zhurnal. Consilium Medicum = Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2013;(1):27–30. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2013/sovremennye_vozmozhnosti_profilaktiki_respiratorno_virusnykh_infektsiy_i_oslozhneniy_ostrykh_respira/
13. Seppey M., Krayenbuhl M., Simmen D. et al. Rhinomer pour la thérapie de la pathologie rhinosinusale. *ORL Highlights*. 1995;2(2):20–24.
14. Traissac L., Bordenave L., Bareille R. et al. In vitro study of the effect of sea water by-products in the respiratory mucosa. *Rev Soc Fr ORL*. 1995;32:43–49.
15. Tabary O., Muselet C., Yvin J.C., Halley-Vanhove B., Puchelle E., Jacquot J. et al. Physiomer® reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells. *Eur Respir J*. 2001;18:661–666. doi: 10.1183/09031936.01.00075201.

Информация об авторах:

Котлуков Владимир Константинович, к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: kotlukov@rambler.ru

Антипова Надежда Владимировна, ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: doc70@list.ru

Information about the authors:

Vladimir K. Kotlukov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Outpatient and Emergency Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Moscow the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kotlukov@rambler.ru

Nadezhda V. Antipova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Outpatient and Emergency Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Moscow the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: doc70@list.ru

Роль растительного лекарственного препарата с противовоспалительным и секретолитическим действием в лечении кашля при ОРВИ

О.В. Кладова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0277-3683, e-mail: olgaklad@bk.ru
А.Е. Анджель², ORCID: 0000-0003-1287-3039, e-mail: andreyangel@mail.ru
Ю.В. Компаниец², ORCID: 0000-0002-6911-1169, e-mail: julkomp@yandex.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

Резюме

Острая респираторно-вирусная инфекция характеризуется наличием поражения ротоглотки в виде отека и гиперемии слизистой, ринита и кашля, который развивается вследствие воспалительных процессов в верхних дыхательных путях, где имеются кашлевые рецепторы. Основными механизмами санации от вирусной инфекции является мукоцилиарный клиренс, который обеспечивается адекватной работой мерцательного эпителия слизистых, реснички которого постоянными колебательными движениями выталкивают слизь из воздухоносных путей в проксимальном направлении. Кашель является дополнительным рефлекторным способом очистки дыхательных путей. В лечении кашля большое внимание уделяется секретомоторной и секретолитической терапии. Такими свойствами обладают многие лекарственные растения, среди которых в лечении кашля у детей широко распространены следующие: лист подорожника, лист мать-и-мачехи, трава термопсиса, корень ипекакуаны, корень алтея, корень солодки, плод аниса, экстракт травы тимьяна (чабреца), экстракт листьев плюща. Одним из известных комбинированных официальных растительных препаратов является Бронхипрет сироп, состоящий из жидких экстрактов листьев плюща и травы тимьяна. Плющ усиливает выработку сурфактанта, увеличивает количество β_2 -адренорецепторов на поверхности альвеолярных клеток бронхиального дерева, к которым прикреплается действующее вещество плюща α -hederin, оказывающий бронхоспазмолитическое и отхаркивающее действие. Тимол, содержащийся в тимьяне, оказывает противовоспалительное и антибактериальное воздействие, а в целом компоненты плюща и тимьяна взаимно усиливают действие друг друга, проявляя синергизм эффектов. В многочисленных клинических исследованиях доказана высокая эффективность и безопасность Бронхипрета, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора при необходимости симптоматической терапии кашля у детей при ОРВИ. В статье описаны основные причины формирования кашля у детей и его формы. Дана оценка эффективности и безопасности растительного секретолитика Бронхипрет (Bronchipret) в лечении кашля при острой респираторно-вирусной инфекции. На клиническом примере показана эффективность применения Бронхипрета у ребенка с длительным кашлем на фоне острой респираторно-вирусной инфекции.

Ключевые слова: кашель, дети, ОРВИ, симптоматическая терапия, растительный секретолитик

Для цитирования: Кладова О.В., Анджель А.Е., Компаниец Ю.В. Роль растительного лекарственного препарата с противовоспалительным и секретолитическим действием в лечении кашля при ОРВИ. *Медицинский совет.* 2020;(1):92-99. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-92-99.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of herbal medicine having anti-inflammatory and secretolytic effects in the treatment of cough during ARVI

Olga V. Kladova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0277-3683, e-mail: olgaklad@bk.ru
Andrey E. Anzhel², ORCID: 0000-0003-1287-3039, e-mail: andreyangel@mail.ru
Yulia V. Kompaniets², ORCID: 0000-0002-6911-1169, e-mail: julkomp@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

² Morozovskaya Children's Municipal Clinical Hospital; 1/9, 4-y Dobryninskiy per., Moscow, 119049, Russia

Abstract

Acute respiratory viral infection is characterized by oral pharynx involvement resulting in edema and hyperemia of the mucous membranes, rhinitis and cough, which develops due to inflammatory processes in the upper airways, where cough receptors are found. The main mechanisms of viral infection removal is mucociliary clearance, which is ensured by the adequate functioning of the ciliated epithelium found in mucous membranes. The cyclic beatings of the cilia of epithelium constantly drive a flow of mucus out of the airways in the proximal direction. Coughing is an additional reflex technique to clear the airways. Much attention is paid to secretomotor and secretolytic therapy in the treatment of cough. Many medicinal herbs have such properties, which are widely used in the treatment of cough in children: plantain leaf, coltsfoot leaf, thermopsis herb, ipecacuanha root, marshmallow root, licorice root, anise fruit, thyme (thyme) herb extract, ivy leaf extract. Bronchipret Syrup is one of the well-known combined officinal herbal medicines, which contains liquid extracts of ivy leaves and thyme grass. Ivy enhances the production of surfactant, increases the number of β_2 -adrenergic receptors on the surface of the alveolar cells found throughout the bronchial tree, to which active substance extracted from ivy (α -hederin) having bronchospasmolytic and expectorant effects is attached. The thymol in thyme has

anti-inflammatory and antibacterial properties, and in general, the components of ivy and thyme have a synergistic effect - reinforcing each other's action. A considerable number of clinical studies showed high efficacy and safety of Bronchipret, which makes it possible to recommend it as the drug of choice, if the symptomatic cough therapy is required in children with acute respiratory viral infections. The article describes the main causes and forms of cough in children. It gives an estimate of efficacy and safety of the herb secretolytic medicine Bronchipret in the treatment of cough in acute respiratory viral infections. A clinical example shows the efficacy of the use of Bronchipret in the treatment of prolonged cough in a child with acute respiratory viral infection.

Keywords: cough, children, ARVI, symptomatic therapy, herbal secretolytic

For citation: Kladova O.V., Andzhel' A.E., Kompaniets Yu.V. The role of a herbal medicine having anti-inflammatory and secretolytic effects in the treatment of cough during ARVI. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):92-99. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-92-99.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основными этиологическими факторами острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ) по частоте выявления являются риновирус, коронавирус, грипп А и В, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп, аденовирус, энтеровирус, метапневмовирус, бокавирус, но возможно и сочетание вирусных возбудителей. Основным симптомокомплексом при ОРВИ является поражение ротоглотки в виде отека и гиперемии слизистой, ринит передний и задний, кашель, который развивается вследствие воспалительных процессов в верхних дыхательных путях, где имеются кашлевые рецепторы, а также в результате механического раздражения рецепторных зон секретом из верхних отделов дыхательных путей (постназальный затек). В начале заболевания, когда респираторные вирусы поражают клетки, выстилающие дыхательные пути, в которых чаще всего происходит размножение вируса с последующим разрушением клетки, кашель является непродуктивным, но выполняет защитные функции по освобождению дыхательных путей и обеспечивает нормальное дыхание за счет раздражения чувствительных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания, что приводит к передаче нервных импульсов в кашлевой центр продолговатого мозга, где формируется ответная реакция – глубокий вдох, а затем синхронное сокращение мышц гортани, бронхов, грудной клетки, живота и диафрагмы при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием и коротким, форсированным толчкообразным выдохом [1–3].

КАШЕЛЬ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Основными механизмами санации от вирусной инфекции является мукоцилиарный клиренс, который обеспечивается адекватной работой мерцательного эпителия слизистой дыхательных путей, реснички которого постоянными колебательными движениями «выталкивают» слизь из воздухоносных путей в проксимальном направлении [4, 5]. В норме трахеобронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: растворимой, жидкой (золь) и нерастворимой, вязкоэластичной (гель), а также имеет низкий уровень вязкости и высокий текучести. По мере продвижения слизи от терминальных бронхиол к бронхам секрет смешивается с содержимым бокаловид-

ных клеток и мукоидных желез, формируя гель. При развитии воспалительных процессов увеличивается концентрация нейтральных и кислых гликопротеинов, что приводит к уменьшению содержания воды в составе слизи и увеличению концентрации муцинов. Одновременно отмечается гиперпродукция слизи, при этом она становится вязкой, ухудшается ее текучесть, развиваются функциональные или структурные нарушения мерцательного эпителия, что обуславливает неадекватный мукоцилиарный клиренс и способствует накоплению мокроты, при этом кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [6, 7].

Кашель может иметь разную длительность, в связи с чем его классифицируют на:

- 1) острый (кратковременный) – до 3 недель,
- 2) подострый (затяжной, постинфекционный) – от 3 до 8 недель,
- 3) хронический (длительный) – более 8 недель.

При развитии ОРВИ имеет место острый кашель (кратковременный) – до 2–3 недель [8].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Этиотропная терапия является основополагающей при развитии ОРВИ, но не менее важно выбрать и оптимальный вариант проведения симптоматической (муколитической) терапии, на фоне которой происходит стимуляция выведения бронхиального секрета, его разжижение с последующей санацией.

Согласно имеющейся классификации противокашлевых препаратов выделяют:

- 1) собственно противокашлевые препараты,
- 2) препараты с опосредованным противокашлевым эффектом,
- 3) комбинированные препараты.

Препараты собственно противокашлевого действия делятся на две группы: центрального и периферического действия. Противокашлевые препараты центрального действия подавляют кашлевой рефлекс, угнетая соответствующие участки продолговатого мозга. К препаратам центрального действия относятся: опиоидные, кодеин- и морфинсодержащие препараты, запрещенные к свободному обороту (Терпинкод, Коделак и т.д.) и неопиоидные препараты – бутамират натрия (Синекод).

К противокашлевым препаратам периферического действия относят преноксдиазин (Либексин). Диапазон

назначения данной группы препаратов очень ограничен: при коклюше, остром обструктивном ларингите (круп), при наличии сухого изнуряющего кашля в первые дни ОРВИ. Их ни в коем случае нельзя применять совместно с муко- и секретолитиками.

В большинстве случаев для лечения кашля используют обычные растительные отхаркивающие средства, чаще всего это растительные экстракты (алтей, анис, девясил, багульник, душица, мать-и-мачеха, подорожник, роснянка, солодка, сосновые почки, фиалка, тимьян). Отхаркивающие средства способствуют удалению бронхиального секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости. Большинство отхаркивающих препаратов усиливают секрецию слизи за счет рефлекторного раздражения желез слизистой бронхов. Синтетические муколитики разжижают бронхиальный секрет за счет изменения структуры слизи. К ним относятся производные цистеина: ацетилцистеин, карбоцистеин, N-ацетилцистеин, бромгексин, амброксол.

Ацетилцистеин, карбоцистеин и N-ацетилцистеин, бромгексин и амброксол нарушают целостность дисульфидных связей кислых мукополисахаридов геля мокроты, в результате чего происходит ее разжижение. Действие ацетилцистеина усиливается также за счет повышения синтеза секрета мукозных клеток, что способствует лизису фибрина. Кроме того, за счет активации синтеза глутатиона в иммунокомпетентных клетках под воздействием длительного приема ацетилцистеина наблюдается усиление процессов созревания Т-лимфоцитов и повышение антиоксидантной активности.

Под действием бромгексина и амброксола происходит выработка эндогенного легочного сурфактанта (антиагглютинативного фактора), а амброксол, кроме того, замедляет его распад. Сурфактант, как известно, обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, препятствует спадению альвеол, защищает их от воздействия внешних неблагоприятных факторов, улучшает скольжение бронхолегочного секрета по эпителию слизистой бронхов. Снижение вязкости слизи, улучшение ее скольжения значительно повышают текучесть мокроты и облегчают выделение ее из дыхательных путей.

Комбинированные противокашлевые препараты содержат два компонента и более, отпускаются в аптеке без рецепта. Комбинированные противокашлевые препараты не все одинаковы: они могут включать разные комбинации из противокашлевого средства, антигистаминного и отхаркивающего средства, деконгестанта: бронхолитин, стоптуссин, гексапневмин, аскорил экспекторант и пр. Такие препараты облегчают кашель при бронхоспазме, уменьшают проявления ринореи или бактериальной инфекции, но и назначать их следует по соответствующим показаниям, учитывая частое развитие соответствующих неприятных побочных эффектов. Именно поэтому такие препараты часто не показаны или даже противопоказаны у детей раннего возраста, особенно в первые месяцы жизни.

Таким образом, учитывая разнообразное действие противокашлевых средств, лучше подбирать препарат, действующий на специфическую для данного случая причину кашля. Так, если нужно облегчить сухой кашель, раз-

вившийся на фоне ОРВИ, показаны достаточная гидратация, влажный воздух, а также мягкие отхаркивающие препараты с обволакивающим периферическим действием или их сочетание – только у детей старшего возраста и подростков при навязчивом изнуряющем сухом кашле – с противокашлевыми препаратами, такими как преноксидазин или бутамират.

Муколитики являются препаратами выбора при наличии вязкой, слизисто-гнойной или гнойной мокроты у детей раннего возраста, недоношенных, при длительном течении бронхита, пневмонии, муковисцидозе, дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина, где имеет место сниженный уровень синтеза сурфактанта.

Отхаркивающие препараты, увеличивающие объем секрета, и особенно усиливающие рвотный и кашлевой рефлекс, противопоказаны у детей раннего возраста, при наличии выраженного рвотного рефлекса и высокого риска аспирации. Применение противокашлевых средств, направленных на подавление непродуктивного кашля, показано при коклюше и других заболеваниях с частым непродуктивным кашлем¹ [9–16].

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В лечении заболеваний бронхолегочной системы у детей широко распространены лекарственные травы. Наиболее часто применяются лист подорожника, плюща, лист мать-и-мачехи, трава термопсиса, корень алтея, мукалтин (смесь полисахаридов из травы алтея), корень солодки, плод аниса, экстракт травы тимьяна.

В чем преимущество растительных препаратов перед синтетиками?

Растения и животные близки по химической природе, а эволюционно сложившийся комплекс веществ растений, включающий нативные протеины, эфирные масла, микроэлементы, витамины и многие другие вещества, благоприятно воздействует на макроорганизм, оказывая общий терапевтический эффект. Благодаря этому у фитопрепаратов более широкий спектр действия по сравнению не только с синтетическими препаратами, но и активными веществами, выделенными из растений.

Фитопрепараты, в отличие от синтетических лекарств, оказывают мягкое умеренное и естественное (физиологическое) воздействие на организм, обладают постепенно, но стойко развивающимся терапевтическим эффектом. Фитопрепараты имеют малое число противопоказаний или практически не имеют их. При приеме фитопрепаратов побочные эффекты, случаи непереносимости, проявления лекарственной болезни наблюдаются сравнительно редко.

Так, побочные реакции при приеме фитопрепаратов встречаются в пять раз реже, чем при использовании других лекарственных средств. Фитопрепараты обладают сравнительно низкой токсичностью. Благодаря этим качествам натуральные препараты относительно безопасны и одновременно высокоэффективны, т. к. обладают высокой биологической активностью [17].

¹ Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 1999.

В последние годы в лечении кашля большое внимание уделяется противовоспалительной и секретолитической терапии. С 2005 г. в России зарегистрирован лекарственный препарат растительного происхождения с противовоспалительным и секретолитическим действием Бронхипрет®, который используется за рубежом более 15 лет. Бронхипрет® относится к фармакологической группе отхаркивающих средств растительного происхождения. Действующие вещества сиропа Бронхипрет® – жидкие экстракты листьев плюща и травы тимьяна. Сироп Бронхипрет® разрешен к применению у детей с 3 месяцев.

В физиологическом состоянии на мембране клеток эпителия бронхиального дерева находятся β 2-рецепторы, которые активируются адреналином только при участии вторичного посредника – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ взаимодействует с протеинкиназой А, ионными каналами, связанными с циклическими нуклеотидами, и регулирует их функции: вызывает расширение бронхов и снятие бронхоспазма [18]. Повышение количества цАМФ в легочных альвеолах увеличивает выработку сурфактанта, что разжижает бронхоальвеолярный секрет и облегчает его эвакуацию, тем самым улучшается работа натрий-калиевого канала, что приводит к ослаблению гладкой мускулатуры и расширению бронхов.

Тимьян, как и адреналин, активирует β 2-рецепторы и, таким образом, обеспечивает снятие спазма в бронхах и разжижение секрета. Однако β 2-рецепторы время от времени дезактивируются. Для этого в состав препарата Бронхипрет® был добавлен плющ.

Плющ усиливает выработку сурфактанта, обладает секреторным и бронхолитическим действием. Также плющ увеличивает количество β 2-рецепторов на поверхности альвеолярных клеток бронхиального дерева, к которым прикрепляется действующее вещество тимьяна – тимол, оказывающее не только бронхолитическое, но и противовоспалительное и антибактериальное воздействие, что еще больше усиливает разжижение секрета и расширение бронхов с последующей санацией [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®

В 2006 г. в Германии профессором Kemmerich В. вместе с другими исследователями было проведено проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое (28 центров) исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Бронхипрет® в виде сиропа, который назначался 361 больному старше 18 лет с острым бронхитом в дозе 5,4 мл х 3 раза в день, в среднем 11 дней. В результате проведенного исследования было показано, что на фоне получаемого лечения отмечалось уменьшение тяжести заболевания по шкале BSS в группе лиц, леченных Бронхипретом (6,6 против 5,0 балла в группе контроля). Снижение частоты кашлевых приступов на 10-е сутки заболевания было выражено сильнее у больных, леченных Бронхипретом (68,7% против 47,6%). Снижение частоты кашлевых приступов в два раза отмечалось на 6-е сутки приема Бронхипрета против 8 суток в группе контроля.

Частота и выраженность побочных эффектов значительно не отличались от группы плацебо (3,8% против 4,5% соответственно). Отмены терапии не потребовалось. Хорошую переносимость отмечали 98,9% пациентов.

В 2007 г. в Германии профессором Kemmerich В. вместе с другими исследователями было проведено еще одно проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое (23 центра) исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Бронхипрет® ТП (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка х 3 раза в день, в среднем 11 дней), также у пациентов старше 18 лет с острым бронхитом. В результате проведенного исследования было показано, что на фоне получаемого лечения отмечалось уменьшение тяжести заболевания по шкале BSS в группе леченных Бронхипретом (6,2 против 4,1 балла в группе контроля). Снижение частоты кашлевых приступов на 10-е сутки заболевания было выражено сильнее у больных, леченных Бронхипретом (73,7% против 57,8%). Снижение частоты кашлевых приступов в два раза отмечалось на 5-е сутки приема Бронхипрета против 7 суток в группе контроля. Частота и выраженность побочных эффектов значительно не отличались от группы плацебо (1,6% против 1,7% соответственно). Отмены терапии не потребовалось. Хорошую переносимость отмечали 97,8% пациентов [20].

В 2007 г. в Германии профессор О. Marzian вместе с другими исследователями провел проспективное обсервационное мультицентровое (60 центров) исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Бронхипрет® в виде сиропа у 1 234 детей с острым бронхитом, который назначался больным в следующей возрастной дозировке: 2–5 лет – 3,2 мл; 6–11 лет – 4,3 мл; 12–17 лет – 5,4 мл 3 раза в сутки, в среднем 10 дней. В результате проведенного исследования было показано, что на фоне получаемого лечения отмечалось уменьшение тяжести заболевания по шкале BSS в группе леченных Бронхипретом на 4-е сутки в среднем до 4,8 балла, на 10-е сутки – до 1,3 балла (в сумме на 7,5 балла). Снижение частоты кашлевых приступов на 10-е сутки заболевания отмечено у 81,3% больных по всем возрастным группам. Легкие побочные эффекты наблюдали в 0,2% случаев. Хорошую переносимость отмечали 96,5% пациентов [21].

В другом мультицентровом когортном исследовании, в котором приняли участие 7 041 взрослых и детей с острым неосложненным бронхитом в 771 исследовательском центре Германии, была показана высокая эффективность препарата по сравнению с синтетическими муколитиками (амброксол и ацетилцистеин) при гораздо более лучшей переносимости лечения. В результате проведенного исследования Бронхипрет® продемонстрировал лучшие результаты в отношении практически всех показателей (аускультативные данные; частота, болезненность и количество кашля; количество, вид и вязкость мокроты) по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином [22].

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в 2004–2005 гг. также проводилось открытое исследование эффективности и безопасности применения сиропа Бронхипрет®

при лечении острых вирусных и бактериальных заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста. В исследовании участвовали 50 детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет. Установлено, что при приеме сиропа Бронхипрет® на 3–4-й день заболевания отмечалось уменьшение приступов кашля, кашель из сухого сравнительно быстро становился продуктивным, кашлевые толчки были более мягкими, отмечалось усиление отхождения мокроты. Препарат хорошо переносился и не вызывал побочных реакций даже у детей с atopическим дерматитом и другими аллергическими заболеваниями в анамнезе [23].

В другом исследовании было проанализировано лечение 50 детей (основная группа (Бронхипрет®) – 30, контрольная – 20) в возрасте 6–11 лет с рецидивирующим бронхитом.

Согласно результатам исследования применение препарата Бронхипрет® позволило значительно ускорить темпы обратного развития основных клинических симптомов рецидивирующего бронхита у детей, улучшить показатели функции внешнего дыхания, достигнуть морфологической ремиссии и в целом повысить эффективность восстановительного лечения в 1,4 раза без назначения антибактериальной терапии. Во время мониторинга клинко-биологических показателей в процессе лечения препаратом Бронхипрет® значимых побочных реакций выявлено не было, что свидетельствует о его хорошей переносимости. В проведенных исследованиях продемонстрирован противорецидивный эффект восстановительной терапии рецидивирующего бронхита у детей с включением препарата Бронхипрет® [24].

В педиатрическом исследовании под руководством Н.Л. Аряева (2007) показана эффективность и безопасность препарата Бронхипрет® в качестве противокашлевого средства в комплексной терапии заболеваний органов дыхания у 42 детей в возрасте от 6 мес. до 14 лет (средний возраст $7,25 \pm 3,8$ года) с обструктивным бронхитом, острой пневмонией, обострением хронического бронхита, бронхиальной астмы, хронических очагов инфекции. Полученные результаты позволили сделать вывод, что многокомпонентный препарат Бронхипрет® может быть рекомендован детям в составе комплексной терапии заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем. Аллергических реакций при применении этого препарата не наблюдалось [25].

Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями в условиях специализированного центра также свидетельствует о высокой эффективности и безопасности применения препарата Бронхипрет® [26].

На базе Научного центра здоровья детей в амбулаторных условиях также проводилось открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности и переносимости сиропа Бронхипрет®. Клиническое исследование было организовано для оценки эффективности и переносимости препарата по сравнению с ингаляцией физиологического раствора NaCl 0,9% через небулайзер. Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3 мес. до 6 лет с клиническим диа-

гнозом острого трахеобронхита и недавним началом выработки мокроты (менее 2 дней), 25 из них составили группу контроля. У детей, леченных Бронхипретом, среднее количество эпизодов кашля сократилось в 10,5 раза. При этом у 34% приступы кашля совсем прекратились. У детей группы контроля к 10-му дню лечения среднее количество эпизодов кашля снизилось в 2,1 раза днем и в 2,6 раза ночью по сравнению с количеством эпизодов кашля до лечения. Однако следует отметить, что ни в одном случае не было отмечено полного прекращения кашля: днем родители отмечали от 3 до 11, а ночью – от 2 до 6 эпизодов кашля. Со слов родителей, улучшение самочувствия детей при приеме Бронхипрета было отмечено к 4-му дню от начала приема препарата, а в контрольной группе – к 8-му дню. Переносимость сиропа у всех больных была хорошей. Все пациенты указывали на его приятный вкус и принимали с удовольствием. Побочного действия при применении препарата отмечено не было. Полученные результаты свидетельствовали о положительном эффекте применения препарата Бронхипрет® [27].

В работе, выполненной в нашей стране в 2014 г., было проведено проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, больных ОРВИ с кашлем на фоне ринофарингита, фаринготрахеита, ларинготрахеита, трахеита или трахеобронхита. В первые сутки заболевания у всех пациентов отмечался сухой кашель. По частоте приступов кашля, покашливаний на момент начала заболевания сравниваемые группы не имели достоверных отличий. В основной группе отмечали от 0 до 40 приступов кашля (в среднем $11,2 \pm 2,4$) и от 10 до 28 (в среднем $15,3 \pm 2,2$) покашливаний в сутки. В группе сравнения было зарегистрировано от 0 до 35 приступов (в среднем $11,0 \pm 1,8$) и от 0 до 40 (в среднем $13,8 \pm 2,9$) покашливаний. Температура тела у детей находилась в пределах от $36,9$ до $38,8$ °C. Аускультативно у большинства больных (у 83%) в обеих группах определяли жесткое дыхание в верхних отделах легких или над всей их поверхностью. Хрипы (сухие, проводные) были отмечены в 67% случаев (20 больных) в основной группе и в 60% (18 больных) – в группе сравнения. Пациенты основной группы получали монотерапию Бронхипретом. Детям из группы сравнения рекомендовали общепринятый комплекс препаратов: другие отхаркивающие средства, антисептики для орошения горла, сосудосуживающие препараты и иммуномодуляторы в стандартных возрастных дозировках. Повторные осмотры с оценкой выраженности симптомов, эффективности и переносимости назначенной терапии проводили на 4–5-е сутки течения ОРВИ, затем – на 7–9-е сутки и при необходимости – на 13–15-е сутки. В результате были показаны высокая эффективность и безопасность применения препарата Бронхипрет® в виде сиропа у детей больных ОРВИ, где ведущим симптомом был кашель. Авторами было установлено достоверное сокращение общей продолжительности течения ОРВИ при лечении сиропом Бронхипрет® по сравнению с контрольной группой. Так, общая продолжительность течения ОРВИ при лечении сиропом Бронхипрет® соста-

вила $7,23 \pm 0,51$ дня, а в группе сравнения – $9,5 \pm 0,70$. В группе детей, леченных препаратом Бронхипрет®, были отмечены уменьшение длительности периода кашля, ринита (у детей, леченных Бронхипретом, проявления ринита сохранялись $4,75 \pm 0,53$ дня, в группе сравнения – $7,14 \pm 0,65$ дня) и аускультативной симптоматики (хрипы в легких у детей, леченных Бронхипретом, сохранялись в течение $1,62 \pm 0,29$ дня, в группе сравнения – $4,33 \pm 0,67$ дня), снижение частоты случаев назначения антибактериальной терапии при наблюдении в динамике. При назначении Бронхипрета не было зарегистрировано ни одного случая необходимости замены препарата по причине отказа ребенка принимать его из-за вкуса или запаха. Необходимость изменения схемы лечения в связи с нарастанием выраженности инфекционно-воспалительного процесса, распространением на другие отделы респираторного тракта или проявлением нежелательных явлений на 4–5-е или 7–9-е сутки возникла в 43% случаев (13 больных) при лечении Бронхипретом и в 63% (19 больных) – при назначении других препаратов. Достоверных различий по этому показателю получено не было ($p > 0,05$), возможно, из-за небольшого числа пациентов. Авторы делают выводы, что сироп Бронхипрет рекомендуется при лечении у детей с неосложненными формами ОРВИ, сопровождающимися кашлем или покашливанием, с первого дня заболевания в качестве монотерапии, что способствует сокращению общей продолжительности острого респираторного заболевания, снижает частоту случаев назначения антибактериальной терапии. Кроме того, применение сиропа Бронхипрет® в монотерапии у детей на ранней стадии ОРВИ легкой и средней степени тяжести снижает стоимость терапии по сравнению с назначением комплекса других отхаркивающих средств, местных антисептиков, сосудосуживающих препаратов и иммуномодуляторов, а приятный вкус сиропа Бронхипрет® способствует хорошей приверженности лечению пациентов младшей возрастной группы [28].

В 2014 г. профессор А.И. Сафина провела исследование по оценке эффективности и переносимости сиропа Бронхипрет® при ОРВИ у часто болеющих детей.

Наблюдали 54 ребенка с диагнозом «острая респираторная инфекция, сопровождающаяся сухим кашлем», которые были разделены на две группы. Обе группы получали жаропонижающие средства, деконгестанты, местные антибиотики. Терапия пациентов 1-й группы дополнительно к основной терапии включала назначение Бронхипрета. В результате у пациентов 1-й группы в более ранние сроки нормализовалась температура тела; выраженность катаральных явлений уменьшилась с 3 суток заболевания. Эффективность лечения кашля у пациентов 1-й группы составила 98%, 2-й – 61%. Авторы делают выводы, что Бронхипрет® обладает противокашлевым, отхаркивающим и противовоспалительным эффектом при лечении ОРВИ у часто болеющих детей. Его можно рекомендовать для использования в лечении указанной формы патологии с первого дня заболевания в возрастной дозировке, длительность не менее 10 суток. Практика раннего назначения данного препарата часто болеющим детям, имеющим хро-

нические очаги инфекции и проблемы мукоцилиарного транспорта, позволит уменьшить частоту рецидивирующего/хронического кашля и снизить частоту использования антибактериальных препаратов [29].

В 2014 г. под руководством профессора Л.С. Намазовой-Барановой было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (Е-BRO-PCT) по оценке эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей. В исследовании приняло участие 182 ребенка в возрасте от 2 до 6 лет. Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности препарата Бронхипрет® в форме сиропа в лечении острого бронхита у детей. Пациенты были рандомизированы в три лечебные группы в зависимости от вида терапии: Бронхипрет®, антибактериальная терапия или комбинированная (антибиотик и Бронхипрет®). Всем детям определяли базовый уровень прокальцитонина (ПКТ) – маркера бактериального воспаления – в образцах крови, взятых при включении в исследование. Эффективность лечения оценивали путем общей оценки ответа на терапию на 7-й и 10-й день от начала приема препарата. Доля детей с низким уровнем ПКТ, ответивших на лечение Бронхипретом, не отличалась от группы детей, леченных антибиотиком. Это же было справедливо и для всех пациентов, включенных в исследование, вне зависимости от уровня ПКТ. По результатам проведенного исследования было показано, что антибактериальная терапия и лечение Бронхипретом имели сопоставимый уровень безопасности, однако оценка исследователями последней была несколько выше. Результаты исследования убедительно доказали, что использование фитопрепарата Бронхипрет® в лечении острого бронхита является эффективным, хорошо переносится детьми, что позволяет рекомендовать его применение в протоколе лечения данного заболевания [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, растительный секретолитик Бронхипрет® является высокоэффективным при лечении кашля у детей. Безопасность препарата доказана в многочисленных клинических исследованиях. Препарат обладает целым комплексом эффектов: противовоспалительным, муколитическим, антимикробным, противовирусным, бронхоспазмолитическим. Сочетание компонентов комбинированного растительного препарата Бронхипрет® проявляет их потенцирующее действие и обладает синергетическим эффектом. Доказанные высокая эффективность и безопасность Бронхипрета, а также лучшее соотношение «польза/риск», по сравнению с синтетическими муколитиками, позволяют рекомендовать его в качестве препарата выбора при необходимости симптоматической терапии кашля у детей при ОРВИ в сочетании с этиотропной терапией или в монотерапии.



Поступила / Received 20.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 09.01.2020

Поступила после повторного рецензирования / Revised 27.01.2020

Принята в печать / Accepted 30.01.2020

Список литературы

1. Замотаев И.П. *Клиническая фармакология противокашлевых средств и тактика их применения*. М.: ЦОЛИУВ; 1983. 19 с.
2. Бреслав И.С., Исаев Г.Г. (ред.). *Физиология дыхания*. СПб.: Наука; 1994. 680 с.
3. Херл М. *Кашель и чихание. Дифференциальная диагностика в педиатрии*. Новосибирск: Академ-пресс; 1998. Т. 2. С. 284–286.
4. Lucas A.M., Douglas L.C. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. *Arch Otolaryngol*. 1934;20(4):518–541. doi: 10.1001/archotoL.1934.03600040074006.
5. Morgenroht K. Morphologie der bronchialen clearance. *Fortschr Med*. 1984;102(39):971–976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6548723?dopt=Abstract>.
6. Dulfano M.J., Adler K.B. Physical properties of sputum. *Amer Rev Resp Dis*. 1975;112(3):341–347. doi: 10.1164/arrd.1975.112.3.341.
7. Konietzko N. Der mukoziliare transport und dessen therapeutische beeinflussarbeit. *Atemwegs- und Lungen-Kr*. 1985;(11):145–150.
8. Зайцев А.А. Кашель: в фокусе протусивная терапия. *РМЖ*. 2018;10(1):22–25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Kashely_vfokusye_protusivnaya_terapiya/#ixzz6CW4GFx4b.
9. Чучалин А.Г., Белевский А.С. (ред.). *Мукоактивная терапия*. М.: Атмосфера; 2006. 127 с.
10. Сорока Н. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(4):75–79. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1430>.
11. Баранов А.А. (ред.). *Российский национальный педиатрический формуляр*. М.: ГЭОТАР-медиа; 2009. 912 с. Режим доступа: <https://www.literu.ru/pediatriya/rossiyskiy-natsionalnyy-pediatricheskiy-formulyar/>.
12. Игнатова Е.П., Макарова О.В., Нонинов В.Е. Современные отхаркивающие средства. *В мире лекарств*. 1998;(1):10–13.
13. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 16-е изд. М.: Новая волна; 2019. 1216 с.
14. Берков Р. (ред.) *Руководство по медицине. Диагностика и терапия*. М.: Мир; 1997. Т. 1. С. 407–410.
15. Ammon H.P. Increase the glucose by ACC during hyperglycemia. *Arsne*. 1992;(42):642–645.
16. Bianchi M., Mantovani A., Erroi A., Dinarello C.A., Ghezzi P. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells. *Agents Actions*. 1990;31(3–4):275–279. doi: 10.1007/bf01997619.
17. Ziment I. Acetylcysteine: a drug with an interesting past and a fascinating future. *Respiration*. 1986;5(Suppl 1):26–30. doi: 10.1159/000195085.
18. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 5th Edition. New York: Garland Science; 2007. 1392 p.
19. Runkel F., Prenner L., Häberlein H. Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharmazeutische Zeitung*. 2005;(150):269–274. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-04-2005/titel-04-2005/>.
20. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
21. Марциан О. Лечение острого бронхита у детей и подростков. *РМЖ. Педиатрия*. 2010;(21):1269. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_ostrogo_bronhita_u_detey_i_podrostkov/.
22. Ismail C., Willer G., Steindl H. Бронхипрет и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. *Фарматека*. 2005;19(114):86–90. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6365>.
23. Кешишян Е.С., Семина Г.Ю. Эффективность противокашлевого препарата «Бронхипрет» у детей раннего возраста. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;(3):61–64.
24. Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Обоснования эффективности фитопрепарату Бронхипрет® у лечении та реабілітації дітей з бронхогенними захворюваннями. *Медицина газета «Здоров'я України XXI століття»*. 2004;23(110):2.
25. Аряев Н.Л., Старикова А.А., Кузьменко И.В. и др. Комплексная терапия заболеваний органов дыхания у детей. *Медицина газета «Здоров'я України XXI століття»*. 2007;5(1):26.
26. Дрынов Г.И. Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. *РМЖ*. 2011;(23):1426–1429. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnykh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami/.
27. Промыслова Е.А., Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А. Препараты растительного происхождения при кашле у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(1):74–77. doi: 10.15690/pf.v10i1.592.
28. Руженцова Т.А., Будаковская А.В., Горелов А.В. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ*. 2014;(6):1–3. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Fitoterapiya_v_lechenii_ostroykh_respiratornykh_infekciy_u_detey/.
29. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):180–183. doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
30. Намазова-Баранова Л.С., Котлярова М.С., Ровенская Ю.В., Вавилова В.П., Новик Г.А., Ковтун О.П. и др. Эффективность и безопасность фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(5):22–29. doi: 10.15690/pf.v11i5.1161.

References

1. Zamotaev I.P. *Clinical pharmacology and approaches to use of antitussive drugs*. Moscow: Order of Lenin Central Institute of Advanced Medical Training; 1983. 19 p. (In Russ.)
2. Breslav I.S., Isaev G.G. (ed.). *Respiratory physiology*. Saint Petersburg: Nauka; 1994. 680 p. (In Russ.)
3. Hertl M. *Coughing and sneezing. Differential diagnosis in pediatrics*. Novosibirsk: Akadem-press; 1998. Vol. 2, pp. 284–286. (In Russ.)
4. Lucas A.M., Douglas L.C. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. *Arch Otolaryngol*. 1934;20(4):518–541. doi: 10.1001/archotoL.1934.03600040074006.
5. Morgenroht K. Morphologie der bronchialen clearance. *Fortschr Med*. 1984;102(39):971–976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6548723?dopt=Abstract>.
6. Dulfano M.J., Adler K.B. Physical properties of sputum. *Amer Rev Resp Dis*. 1975;112(3):341–347. doi: 10.1164/arrd.1975.112.3.341.
7. Konietzko N. Der mukoziliare transport und dessen therapeutische beeinflussarbeit. *Atemwegs- und Lungen-Kr*. 1985;(11):145–150.
8. Zaicev A.A. Cough: in the focus of protussive therapy. *RMJ*. 2018;10(1):22–25. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Kashely_vfokusye_protusivnaya_terapiya/#ixzz6CW4GFx4b.
9. Chuchalin A.G., Belevskiy A.S. (ed.). *Mucoactive therapy*. Moscow: Atmosphere; 2006. 127 p.
10. Soroka N. Mucolytic treatment of prolonged diseases of respiratory system in children. *Current Pediatrics*. 2008;7(4):75–79. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1430>.
11. Baranov A.A. (ed.). *Russian National Formulary for Children*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 912 p. (In Russ.) Available at: <https://www.literu.ru/pediatriya/rossiyskiy-natsionalnyy-pediatricheskiy-formulyar/>.
12. Ignatova E.P., Makarova O.V., Nonikov V.E. Modern expectorants. *V mire lekarstv = In the world of drugs*. 1998;(1):10–13. (In Russ.)
13. Mashkovskiy M.D. *Medicinal products*. 16th ed. Moscow: New Wave; 2019. 1216 p. (In Russ.)
14. Berkov R. (ed.) *Nosography. Diagnosis and therapy*. Moscow: Mir; 1997. Vol. 1, pp. 407–410.
15. Ammon H.P. Increase the glucose by ACC during hyperglycemia. *Arsne*. 1992;(42):642–645.
16. Bianchi M., Mantovani A., Erroi A., Dinarello C.A., Ghezzi P. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells. *Agents Actions*. 1990;31(3–4):275–279. doi: 10.1007/bf01997619.
17. Ziment I. Acetylcysteine: a drug with an interesting past and a fascinating future. *Respiration*. 1986;5(Suppl 1):26–30. doi: 10.1159/000195085.
18. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 5th Edition. New York: Garland Science; 2007. 1392 p.
19. Runkel F., Prenner L., Häberlein H. Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharmazeutische Zeitung*. 2005;(150):269–274. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-04-2005/titel-04-2005/>.
20. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
21. Martsian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. *RMJ. Pediatriya = Pediatrics*. 2010;(21):1269. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_ostrogo_bronhita_u_detey_i_podrostkov/.
22. Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret and synthetic mucolytics in acute bronchitis: a comparative cohort study. *Farmateka*. 2005;19(114):86–90. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6365>.
23. Keshishyan E.S., Semina G.Yu. Efficacy of antitussive drug Bronchipret in young children. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii = Bulletin of pediatric pharmacology and nutrition*. 2006;3:61–64. (In Russ.)

24. Lapshin V.F., Umanets T.R. Substantiation of the efficacy of Bronchipret® phytopreparation in the treatment and rehabilitation of children with bronchopulmonary diseases. *Medichna gazeta Zdorov'ya Ukraini XXI stolittya* = *Medical newspaper Health of Ukraine of the 21st century*. 2004;23(110):2.
25. Aryaev N.L., Starikova A.A., Kuzmenko I.V. et al. Combined therapy of respiratory diseases in children. *Medichna gazeta Zdorov'ya Ukraini XXI stolittya* = *Medical newspaper Health of Ukraine of the 21st century*. 2007;5(1):26.
26. Drynov G.I. Experience in the prevention and treatment of respiratory viral infections in patients with allergic diseases. *RMJ*. 2011;(23):1426–1429. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnyh_infekciy_u_bolnyh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami/
27. Promyslova E.A., Selimzyanova L.R., Vishnyova E.A. Phytogetic drugs at cough in children. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(1):74–77. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v10i1.592.
28. Ruzhentsova T.A., Budakovskaya A.V., Gorelov A.V. Phytotherapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMJ*. 2014;(6):1–3. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Fitoterapiya_v_lechenii_ostroyh_respiratornyh_infekciy_u_detey/
29. Safina A. Treatment of cough in frequently ill children with acute respiratory tract infections. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):180–183. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
30. Namazova-Baranova L.S., Kotlyarova M.S., Rovenskaya Y.V., Vavilova V.P., Novik G.A., Kovtun O.P. et al. Comparative Analysis of Effectiveness and Safety of Phyto-and Antibiotic Therapy of Acute Bronchitis in Children: Results of a Multicenter Double Blind Randomized Clinical Trial. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):22–29. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v11i5.1161.

Информация об авторах:

Кладова Ольга Викторовна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, 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; врач-инфекционист консультативно-диагностического центра, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; e-mail: olgaklad@bk.ru

Анджель Андрей Евгеньевич, первый заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; e-mail: andreyangel@mail.ru

Компаниец Юлия Владимировна, заведующая 59-м инфекционно-диагностическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; e-mail: julkomp@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Kladova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Pediatric Infectious Diseases, 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; Infectious Disease Physician, Consultative and Diagnostic Center, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children’s Municipal Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department”; 1/9, 4-y Dobryninskiy per., Moscow, 119049, Russia e-mail: olgaklad@bk.ru

Andrey E. Anzhel, Deputy Chief Physician for Treatment, State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children’s Municipal Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department”; 1/9, 4-y Dobryninskiy per., Moscow, 119049, e-mail: andreyangel@mail.ru

Yulia V. Kompaniets, Head of the 59th Infectious Diagnostic Department, State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children’s Municipal Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department”; 1/9, 4-y Dobryninskiy per., Moscow, 119049, Russia; e-mail: julkomp@yandex.ru

Топическая терапия препаратами серебра в лечении острых аденоидитов и синуситов у детей

И.М. Кириченко, ORCID: 0000-0001-6966-8656, e-mail: loririna@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В статье приводятся результаты исследований российских авторов, направленных на изучение клинической эффективности топических препаратов, содержащих серебро, в лечении острого серозного аденоидита и синусита у детей. Авторами отмечена эффективность и безопасность препарата (протеинат серебра и поливинил-N-пирролидон) в комплексном лечении воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у детей. Проведено клиническое наблюдение – сравнение двух групп по 30 пациентов в возрасте от 5 до 14 лет, средний возраст 6 лет 3 мес, в состав групп входили: 17 мальчиков (56,7%) и 13 девочек (43,3%), у всех детей отмечались аденоидные вегетации 1–2 степени. Для оценки клинической эффективности препарата была набрана контрольная группа детей с аналогичной патологией, сравнимая по возрасту и полу (14 мальчиков и 16 девочек). Основная группа получала препарат Сиалор и ирригационную терапию. Контрольная группа получала антибактериальные препараты местного действия и деконгестанты в соответствии с возрастом. В начале лечения нормальные значения мукоцилиарного транспорта не отмечались ни у одного больного (0%) основной и контрольной групп. Нарушение функции мукоцилиарного транспорта 1-й степени определялось у 6 детей (20%) основной группы и 7 детей (23,3%) контрольной, 2-й степени – у 21 ребенка (70%) основной группы и 19 детей (63,3%) контрольной, 3-й степени – 3 (10%) больных в основной группе и 4 ребенка (13,4%) контрольной группы. Через 7 дней от начала лечения нормальные значения МЦТ отмечались у 28 больных (93,3%) основной группы и 9 больных (30%) контрольной, нарушение функции МЦТ 1-й степени имели 3 больных (9%) основной и контрольной групп, 2-й степени не было в основной и выявлено у 18 больных (60%) контрольной группы, нарушений функции МЦТ 3-й степени выявлено не было (ни в основной, ни в контрольной группах).

Среднее время МЦТ составило: до лечения – 49 мин (основная группа) и 47 мин (контрольная группа), 3-й день приема препарата – 28 мин (основная) и 36 мин (контрольная). На 7-й день приема препарата – 14 мин (основная) и 21 мин (контрольная группа). Таким образом, нормализация времени МЦТ отмечена только у больных основной группы. На 7-й день лечения препаратом Сиалор в основной группе обследуемых детей отек слизистой носа, выделения из носа и размеры аденоидной ткани уменьшились, нормализовались показатели мукоцилиарного транспорта, носовое дыхание улучшилось.

Сиалор обладает выраженным противовоспалительным и противоотечным эффектом, хорошо переносится пациентами и может быть рекомендован для внесения в стандартные протоколы лечения больных с заболеваниями полости носа, околоносовых пазух.

Ключевые слова: острый аденоидит и синусит у детей, топические препараты серебра, эффективность

Для цитирования: Кириченко И.М. Топическая терапия препаратами серебра в лечении острых аденоидитов и синуситов у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):101-105. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-101-105.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Topical therapy drugs containing silver in acute adenoiditis sinusitis in children

Irina M. Kirichenko, ORCID: 0000-0001-6966-8656, e-mail: loririna@yandex.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

The article presents the results of Russian authors' research aimed at studying the clinical efficacy of topical drugs containing silver in treating acute serous adenoiditis and sinusitis in children. The authors noted the efficacy and safety of the drug (silver proteinate and polyvinyl-N-pyrrolidone) in the complex treatment of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses in children. Clinical observation was carried out – comparison of two groups of 30 patients aged from 5 to 14 years, average age 6 years 3 months, the groups included: 17 boys (56.7%) and 13 girls (43.3%), all children had adenoid vegetations of the 1st-2nd degree. To assess the clinical efficacy of the drug, a control group of children with similar pathology was recruited, comparable in age and sex (14 boys and 16 girls). The main group received the drug Sialor and irrigation therapy. The control group received local antibacterial drugs and decongestants according to age. At the beginning of treatment normal values of mucociliary transport were not observed in any patient (0%) of the main and control groups. Disorder of the 1st degree mucociliary transport function was determined in 6 children (20%) of the main group and 7 children (23.3%) of the control group, 2nd degree – in 21 children (70%) of the main group and 19 children (63.3%) of the control group, 3rd degree – in 3 (10%) patients of the main group and 4 children (13.4%) of the control group. In 7 days from the beginning of treatment normal values of MCT were observed in 28 patients (93.3%) of the main group and 9 patients (30%) of the control group, the disorder of MCT function of the 1st degree had 3 patients (9%) of the main and control groups, the 2nd degree was not in the main group and was revealed in 18 patients (60%) of the control group, no disorder of MCT function of the 3rd degree was revealed (neither in the main nor control groups).

The average time of MCT was: before treatment – 49 minutes (main group) and 47 minutes (control group), the 3rd day of treatment – 28 minutes (main group) and 36 minutes (control group). On the 7th day of the drug intake – 14 minutes (main group) and 21 minutes (control group).

Thus, normalization of MCT time was noted only in patients of the main group. On the 7th day of treatment with Sialor in the main group of children under examination, nasal mucosa edema, nasal excretion and adenoid tissue size decreased, mucociliary transport parameters normalized, nasal breathing improved.

Sialor has a pronounced anti-inflammatory and anti-edema effect, is well tolerated by patients and can be recommended for inclusion in standard treatment protocols of patients with diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses.

Keywords: acute adenoiditis and sinusitis in children, topical silver preparations, effectiveness

For citation: Kirichenko I.M. Topical therapy drugs containing silver in acute adenoiditis sinusitis in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):101-105. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-101-105.

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

ВВЕДЕНИЕ

При сравнительной оценке частоты развития различной ЛОР-патологии в структуре детской заболеваемости на первое место выходят заболевания полости носа и околоносовых пазух с тенденцией к ежегодному увеличению более чем в 2 раза [1, 2, с. 20–33], что составляет от 15 до 36% пациентов оториноларингологических стационаров [3, 4].

Поддержание нормального носового дыхания обуславливает правильное функционирование околоносовых пазух (ОНП), обеспечивает работу слуховой трубы и аэрацию среднего уха, способствует реализации ринопульмонального и ринокардиального рефлексов.

Вследствие воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух происходит резкое ее утолщение, быстро развивается обтурация естественных соустьев, нарушаются дренажная функция выводных отверстий, вентиляция пазух и функция мукоцилиарной транспортной системы. Кровеносные сосуды расширяются, повышается проницаемость капилляров и развивается отек слизистой оболочки. В связи с нарушением аэрации и газообмена в пазухах появляется экссудат, который быстро обсеменяется и нагнаивается, т.е. развивается поствирусный синусит. Также может развиваться острый, а затем и хронический аденоидит [5, 6].

АДЕНОИДИТ

Увеличение аденоидов как иммунного органа, в особенности у часто болеющих детей, приводит к развитию стойкого воспаления в носоглотке, что, в свою очередь, может поддерживать рецидивирующее воспаление в полости носа и пазухах. Первыми и основными признаками развития аденоидов являются затруднение носового дыхания даже вне воспаления и сон с открытым ртом. Степень нарушения носового дыхания зависит от величины, формы и строения аденоидов, отношения их объема к размеру полости носоглотки, а также сопутствующих воспалительных изменений – аденоидита. Если аденоиды блокируют устья слуховой трубы, возможно развитие экссудативного отита с последующим формированием адгезивного процесса в среднем ухе и стойкими слуховыми нарушениями [7].

Слизистая оболочка полости носа выполняет барьерную функцию и является надежной защитой, преграждающей путь инфекционным агентам в верхние дыхательные пути. При вдохе воздух, попадая в полости носа, очищается,

согревается, увлажняется и только после этого поступает в нижние дыхательные пути. Этот механизм обеспечивает поддержание гомеостаза организма. Нарушение процессов очищения слизистой, в особенности при наличии повышенной вирулентности патогенов внешней среды, может быть причиной развития локального воспаления в носоглотке, ОНП, среднем ухе или аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8].

РИНОСИНУСИТ

При развитии воспаления первой нарушается барьерная функция носа, что влечет за собой распространение воспалительного процесса, прежде всего в ОНП и носоглотку. Среди воспалительных заболеваний носа на первое место выходит острый риносинусит. Наиболее часто это заболевание развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции, но также может иметь и бактериальную природу [7, 9].

При острой вирусной инфекции полости носа и околоносовых пазух происходит гибель ресничек мерцательного эпителия, слизистая отекает и воспаляется. В связи с нарушением транспортной функции в носу и ОНП происходит застой секрета слизистых желез, изменение pH в кислую сторону и соотношения «золь – гель» в носовом секрете, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и застою серозного экссудата внутри околоносовых пазух. Слизистая перестает вовремя очищаться, что приводит к длительной экспозиции патогенов на поверхности слизистой и бактериальному обсеменению. В случаях бактериальной инфекции возникает бактериальный синусит [10].

По определению EPOS [11, 12], *острый синусит* – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа длительностью <12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся:

- затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа;
 - давление/боль в области лица;
 - снижение или потеря обоняния;
- а также риноскопические (эндоскопические) признаки:
- слизисто-гнойное отделяемое преимущественно в среднем носовом ходе и/или
 - отек / слизистая обструкция преимущественно в среднем носовом ходе и/или изменения при проведении компьютерной томографии:

■ изменения слизистой в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух;

■ полное исчезновение симптомов не позднее чем через 12 недель от начала заболевания.

По этиологическому фактору острые синуситы делятся:

- на вирусные;
- поствирусные;
- бактериальные.

По тяжести течения процесса синуситы делятся на легкие, среднетяжелые и тяжелые.

Острый синусит может иметь инфекционную этиологию: вирусную, бактериальную или грибковую, а также вызываться факторами, такими как: аллергены, раздражители окружающей среды. Острый риносинусит в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев, так же как и острый ринит, вызывается вирусами.

По рекомендациям EPOS, лечение острого синусита у детей должно опираться на уровень доказательности эффективности применения лекарственных препаратов различных групп (табл. 1).

Как следует из табл. 1, применение как деконгестантов, так и местных антисептиков не является доказательным с позиции EPOS.

ТЕРАПИЯ АДЕНОИДИТА И РИНОСИНУСИТА

Однако с учетом особенностей строения и функционирования носа и ОНП в детском возрасте и высокой распространенности заболеваний среди детей выбор рациональной терапии аденоидита и риносинусита является приоритетным. Задачи лечения заключаются не только в подавлении воспаления и элиминации возбудителя при острых случаях заболевания, но и в предотвращении хронизации процесса и профилактике развития осложнений, а также в устранении этиологических факторов заболевания. В комплексной терапии острого аденоидита и риносинусита у детей применение местных антисептиков является приоритетным, с учетом возможности

развития антибиотикорезистентности и биопленок при длительном применении антибиотиков.

На фоне бесконтрольного применения системной антибиотикотерапии стали чаще фиксировать грибковые аденоидиты и риносинуситы, в особенности у аллергиков и иммунодефицитных пациентов. Штаммы *Aspergillus* приоритетно выявляются как возбудители грибковых синуситов. Антифунгицидные средства используются только при тяжелых инвазивных микозах, которые не часто встречаются. В случаях неинвазивных грибковых риносинуситов и аденоидитов с большим успехом применяются местные антисептики [13].

Один из топических антисептиков – Сиалор® (серебра протеинат) – обладает вяжущим действием с выраженным антисептическим и защитным эффектом. Механизм действия протеината серебра основан на том, что ионы серебра осаждают белки и образуют защитную пленку на поврежденной слизистой оболочке, которая способствует уменьшению чувствительности нервных окончаний и сужению кровеносных сосудов (это приводит к уменьшению отека). Ионы серебра также подавляют размножение различных бактерий, активны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*S. aureus*, *S. cereus*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *A. niger*, *S. abony* и др.). Концентрация протеината серебра в приготовленном растворе (капли, спрей) лекарства составляет 2%. Это противомикробное средство для лечения насморка, применяемое в детском и взрослом возрасте¹.

Протеината серебра Сиалор® выпускается в таблетированной лекарственной форме, предназначенной для самостоятельного приготовления раствора. В таблетке присутствует 200 мг активного вещества. Дополнительные химические соединения: поливинилпирролидон К30, специально подготовленная вода. Готовый раствор применяется в форме выпуска:

- крышка с пипеткой – для применения у детей от 3 до 6 лет, по 1–2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день; взрослым и детям старше 6 лет – по 2–3 капли 3 раза в день;
- с насадкой-распылителем – для детей старше 6 лет и взрослых, по 1–2 орошения слизистой оболочки носа 3 раза в день в течение 5–7 дней.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами обследованы 30 детей с острым поствирусным риносинуситом легкой степени тяжести и аденоидитом.

Возраст детей колебался от 5 лет 5 мес до 14 лет, средний возраст – 6 лет 3 мес, в состав групп входили: 17 мальчиков (56,7%) и 13 девочек (43,3%), у всех детей отмечались аденоидные вегетации 1–2 степени. Все пациенты основной группы получали элиминационную терапию, Сиалор® у пациентов в возрасте до шести лет: одна или две капли в каждый носовой ход, у пациентов старше шести лет – по две-три капли в каждый носовой ход с течением 7 дней.

Для оценки клинической эффективности препарата была набрана контрольная группа детей с аналогичной

● **Таблица 1.** Рекомендации по лечению острого риносинусита у детей (EPOS)

● **Table 1.** Recommendations for the treatment of acute rhinosinusitis in children (EPOS)

Терапия	Категории доказательств	Сила рекомендации	Целесообразность применения
Антибиотик внутрь	I a	A	Да, при сохранении симптомов более 5 дней или в тяжелых случаях
Стероиды местно	IV	D	Да
Стероиды местно в сочетании с антибиотиками внутрь	Ib	A	Да
Местно деконгестант	III(-)	C	Нет
Промывание носа физиологическим раствором	IV	D	Да

¹ Инструкция по применению препарата Сиалор®. Instructions for use of the drug Sialor®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=025836fd-c10a-4e2a-9ab6-622f1c1c7d2&t=.

● **Таблица 2.** Характер изменений слизистой оболочки полости носа и аденоидных вегетаций в исследуемых группах на 7-й день лечения

● **Table 2.** Character of nasal mucous membrane changes and adenoid vegetations in the study groups on the 7th day of treatment

Исследуемые показатели (средние значения)	Эффект	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 30)
Отек слизистой	Выраженный	5	0
	Умеренный	23	19
	Отсутствует	2	11
Воспалительные явления в носоглотке	Выраженные	7	0
	Умеренные	21	16
	Отсутствуют	2	14
Показатели угольного теста	норма 6–8 мин	21±2,5 мин	14±0,7 мин

патологией, сравнимая по возрасту и полу (14 мальчиков и 16 девочек). Контрольной группа получала антибактериальные препараты местного действия и деконгестанты в соответствии с возрастом.

Всем пациентам проводилась общая оценка состояния больного и ЛОР-осмотр, включая рино-фаринго-отоскопию, определение времени мукоцилиарного транспорта (тест с угольным порошком).

Результаты оценивали на 7-й день лечения по степени выраженности отека слизистой оболочки носа, уменьшению объема аденоидных вегетаций в носоглотке, а также показателей угольного теста.

Степень изменений состояния полости носа и носоглотки оценивали субъективно как выраженные, умеренные и отсутствие эффекта (табл. 2).

По результатам исследования в основной группе отмечено значительное уменьшение отека слизистой, реактивных явлений слизистой оболочки, более быстрое восстановление функции мерцательного эпителия на фоне применения препарата Сиалор®.

Функция мукоцилиарного транспорта (МЦТ) оценивалась на основании результатов теста с угольным порошком. Для оценки нарушения функции МЦТ мы использовали классификацию, предложенную в 1985 г. Б.В. Шеврыгиным, согласно которой: норма – до 15–20 мин, 1-я степень – 20–30 мин, 2-я степень – 31–60 мин, 3-я степень – более 60 мин.

В начале лечения нормальные значения МЦТ не отмечались ни у одного больного (0%) основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп. Нарушение функции МЦТ 1-й степени

определялись у 6 детей (20%) ОГ и 7 детей (23,3%) КГ, 2-й степени – у 21 ребенка (70%) ОГ и 19 детей (63,3%) КГ, 3-й степени – у 3 больных (10%) ОГ и 4 больных (13,4%) КГ.

Через три дня восстановления значений МЦТ не отмечалось ни в одной из групп, но степень выраженности этих нарушений у больных основной группы была меньше: нарушение функции МЦТ 1-й степени – у 18 больных (60%) ОГ и 15 больных (50%) КГ, 2-й степени – у 12 больных (40%) (ОГ) и 13 больных (43,4%) КГ, 3-й степени – 0% больных в ОГ и 2 больных (6,6%) больных в КГ.

Через 7 дней от начала лечения нормальные значения МЦТ отмечались у 28 больных (93,3%) ОГ и 9 больных (30%) КГ, нарушение функции МЦТ 1-й степени имели 3 больных (9%) ОГ и КГ, 2-й степени не было в ОГ и выявлено у 18 больных (60%) КГ, нарушений функции МЦТ 3-й степени выявлено не было (ни в ОГ, ни в КГ).

Среднее время МЦТ составило: до лечения – 49 мин (ОГ) и 47 мин (КГ), на 3-й день приема препарата – 28 мин (ОГ) и 36 мин (КГ), на 7-й день приема препарата – 14 мин (ОГ) и 21 мин (КГ).

Таким образом, нормализация времени МЦТ отмечена только у больных основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении Сиалор® удается получить положительную динамику риноскопической картины у детей с острым поствирусным риносинуситом легкой степени тяжести и аденоидитом и улучшить общеклинические проявления заболевания. Отмечалась нормализация носового дыхания, уменьшение отека, слизистой носа, уменьшение воспалительных явлений и сокращение аденоидных вегетаций в объеме на 7-й день лечения по сравнению с контрольной группой.

Следовательно, препарат Сиалор® обладает выраженным противовоспалительным и противоотечным эффектом, хорошо переносится пациентами и может быть рекомендован для внесения в стандартные протоколы лечения больных с заболеваниями полости носа, околоносовых пазух.

Учитывая многоцелевое и комплексное воздействие препарата Сиалор®, возможно его применение в качестве стартовой монотерапии при отечно-катаральных и серозных формах синуситов и аденоидитов, что позволит сократить неоправданное назначение антибиотиков при катаральной форме воспаления и избежать развития антибиотикорезистентности.



Поступила / Received 25.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 16.01.2020

Список литературы

1. Богомилский М.Р., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия синуситов у детей. *Детский доктор*. 2001;(1):4–5. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8556/>
2. Косяков С.Я., Пискунов Г.З., Атанесян А.Г. *Современная диагностика и лечение отитов и риносинуситов согласно международным стандартам*. М.; 2007.
3. Рязанцев С.В., Науменко Н.Н., Захарова Г.П. *Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов (методические рекомендации)*. СПб.; 2005. Режим доступа: <https://booksee.org/book/790916>.
4. Карпова Е.П. Рациональность антибактериальной терапии при синуситах у детей. *Успехи теоретической и клинической медицины*. 2003;5:253–256.
5. Гаращенко Т.И., Кириченко И.М. Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2017;(1):108–114. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-108-114.
6. Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И., Шишмарева Е.В. Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2004;(4):46–47. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=117972>.
7. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002.

432. Режим доступа: https://www.studmed.ru/bogomilskiy-mr-chistyakova-vr-detskaya-otolaringologiya_fcb3e5ea004.html.
8. Пискунов Г., Пискунов С. Болезни верхних дыхательных путей. *Медицинская газета*. 2012. 29 авг. 63. С. 8–9.
 9. Гаращенко Т.И., Кириченко И.М. Мукорегуляторы в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(5):50–55. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/9eb/9eb5cc1f0256ca7e47f8e24caf27ab45.pdf>
 10. Proctor D., Andersen I. *The Nose*. Amsterdam, Elsevier; 1982. 509 p.
 11. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. *Клинические рекомендации. Острый синусит*. М.; 2014. 28 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/2019/KP313%20Острый%20синусит.pdf>
 12. 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. *Rhinol. Suppl.* 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
 13. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В. Эффективность применения комбинированной терапии острого риносинусита у детей. *Медицинский совет*. 2018;(17):18–123. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-118-123.

References

1. Bogomilsky M.R., Strachunsky L.S. Antibacterial therapy of sinusitis in children. *Detsky Doktor*. 2001;(1):4–5. (In Russ.) Available at: <http://medi.ru/info/8556>.
2. Kosyakov S.Ya., Piskunov G.Z., Atanesyan A.G. *Modern diagnostics and treatment of otitis and rhinosinusitis according to the international standards*. Moscow; 2007. (In Russ.)
3. Ryazantsev S.V., Naumenko N.N., Zakharova G.P. *Principles of etiopathogenetic therapy of acute rhinosinusitis (methodological guidelines)*. Saint Petersburg; 2005. (In Russ.) Available at: <https://booksee.org/book/790916>.
4. Karpova E.P. Rational use of antibiotic therapy for sinusitis in children. *Uspekhi Teoreticheskoy i Klinicheskoy Meditsiny = Advances in Theoretical and Clinical Medicine*, 2003;5:253–256. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4056>.
5. Garashchenko T.I., Kirichenko I.M. Mucolytics in the treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses and nonpurulent middle ear disease in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):108–114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-108-114.
6. Bogomil'skiy M.R., Garashchenko T.I., Shishmareva E.V. Elimination therapy in the treatment of adenoiditis in children with acute sinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2004;(4):46–47. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=117972>.
7. Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. *Children's otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-MED; 2001. 432. (In Russ.) Available at: https://www.studmed.ru/bogomilskiy-mr-chistyakova-vr-detskaya-otolaringologiya_fcb3e5ea004.html.
8. Piskunov G., Piskunov S. Diseases of the upper respiratory tract. *Medical newspaper*. Aug. 29, 2012, (63), pp. 8–9. (In Russ.)
9. Garashchenko T.I., Kirichenko I.M. Mucoregulators in treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses, non-suppurative diseases of the middle ear in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(5):50–55. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/9eb/9eb5cc1f0256ca7e47f8e24caf27ab45.pdf>.
10. Proctor D., Andersen I. *The Nose*. Amsterdam; Elsevier; 1982. 509 p.
11. Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Clinical recommendations. Acute sinusitis*. Moscow; 2014. 28 p. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/2019/KP313%20Острый%20синусит.pdf>.
12. 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. *Rhinol. Suppl.* 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
13. Danilova E.I., Trusova O.Yu., Sumenko V.V. Efficacy of combined treatment of acute rhinosinusitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):118–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-118-123.

Информация об авторе:

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н. профессор, кафедра оториноларингологии медицинского института, Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: loririna@yandex.ru

Information about the author:

Irina M. Kirichenko, Dr. of Sci. (Med), Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Federal State Autonomous Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: loririna@yandex.ru.

Рациональные подходы к терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей

Т.А. Руженцова^{✉1}, ORCID: 0000-0002-6945-2019, e-mail: ruzhencova@gmail.com

Д.А. Хавкина¹, e-mail: havkina@gmail.com

А.А. Плоскирева¹, ORCID: 0000-0002-3612-1889, e-mail: antonina@ploskireva.com

Н.А. Мешкова², ORCID: 0000-0003-3904-7108, e-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта остаются одной из наиболее частых проблем у детей раннего возраста (от 0 до 2 лет). В числе основных причин – незрелость ферментативной системы, морфологии и функции желудочно-кишечного тракта, регуляторных механизмов нервной системы, иммунного ответа. Состав микрофлоры кишечника у детей первых лет жизни неустойчив, легко может изменяться под воздействием неблагоприятных факторов: нарушений вскармливания, инфекционных патогенов, врожденных пороков, незавершенного иммунитета. В современной научной литературе и клинических рекомендациях наиболее достоверно отражены результаты исследований о положительной роли пробиотиков, например, при профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи и острой диареи различного генеза. База исследований настолько велика, что это позволило в 2012 г. Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organization) разработать международное практическое руководство по применению пробиотиков в клинической практике, рекомендуя использовать пробиотики, соответствующие определенным критериям.

Цель исследования. Оценка эффективности, переносимости и безопасности терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта пробиотическими препаратами у детей в возрасте от 0 до 2 лет.

Материалы и методы. Для оценки эффективности и безопасности терапии проведен обзор обобщенных данных метаанализов Кокрейновской библиотеки, баз данных клинических исследований PubMed, EMBASE, CENTRAL и российских открытых клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований об использовании в педиатрической практике пробиотиков с содержанием *Bifidobacterium lactis* (BB-12™) и *Streptococcus thermophilus* TH-4. Приведена сравнительная характеристика наиболее популярных коммерческих препаратов, используемых для лечения и профилактики функциональных нарушений ЖКТ у детей в возрасте от 0 до 2 лет, содержащих хотя бы один из указанных штаммов.

Результаты. Представлены доказательства значимости пробиотической терапии при различных нарушениях функции желудочно-кишечного тракта у детей в возрасте от 0 до 2 лет комплексными препаратами, содержащими комбинацию штаммов *Bifidobacterium lactis* (BB-12™) и *Streptococcus thermophilus* TH-4 у детей в возрасте от 0 до 2 лет. Достоверные доказательства эффективности комбинаций мультиштаммовых препаратов в данной возрастной группе отсутствуют.

Вывод. Сочетание *Bifidobacterium lactis* (BB-12™) и *Streptococcus thermophilus* TH-4 является эффективной и безопасной комбинацией для терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей в возрасте от 0 до 2 лет.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, лактобактерии, бифидобактерии, младенческие колики, иммунный ответ, функциональная диспепсия, перинатальная патология, некротический энтероколит

Для цитирования: Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Плоскирева А.А., Мешкова Н.А. Рациональные подходы к терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):106-112. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации», поддержка не повлияла на результаты исследования.

Childhood functional gastrointestinal disorders: rational therapy

Tatiana A Ruzhentsova^{✉1}, ORCID: 0000-0002-6945-2019, e-mail: ruzhencova@gmail.com

Daria A. Khavkina¹, e-mail: havkina@gmail.com

Antonina A. Ploskireva¹, ORCID: 0000-0002-3612-1889, e-mail: antonina@ploskireva.com

Natalia A. Meshkova², ORCID: 0000-0003-3904-7108, e-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Gastrointestinal dysfunctions remain one of the most frequent problems in young children (0 to 2 years). Among the main causes are immaturity of the enzymatic system, morphology and function of the gastrointestinal tract, regulatory mechanisms of the nervous system, immune response. The composition of intestinal microflora in children in the first years of life is unstable and can easily change under the influence of unfavorable factors: feeding disorders, infectious pathogens, congenital defects, incomplete immunity. Modern scientific literature and clinical guidelines most accurately reflect the results of studies on the

positive role of probiotics, for example, in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea and acute diarrhoea of various genesis. The research base is so large that in 2012 the World Gastroenterology Organization developed an international practical guide to the use of probiotics in clinical practice, recommending the use of probiotics that meet certain criteria.

The review is devoted to evaluating the effectiveness and safety of treatment with probiotics containing *Bifidobacterium lactis*, BB-12 and *Streptococcus thermophilus* TH-4 in children aged 0 to 2 years. Data from meta-analyses of the Cochrane library, PubMed, EMBASE, CENTRAL, and Russian open clinical randomized, placebo-controlled studies on the use of probiotics containing *Bifidobacterium lactis*, BB-12, and *Streptococcus thermophilus* TH-4 in pediatric practice are presented. **Study objective.** A comparative description of the most popular commercial drugs used for the treatment and prevention of functional disorders of the gastrointestinal tract in children aged 0 to 2 years, containing at least one of these strains, is presented.

Results. Evidence of the significance of probiotic therapy for various disorders of the gastrointestinal tract in children aged 0 to 2 years with complex drugs containing a combination of *Bifidobacterium lactis*, BB-12 and *Streptococcus thermophilus* TH-4 strains in children aged 0 to 2 years is presented. There is no reliable evidence of the effectiveness of multi-strain drug combinations in this age group.

Conclusion. The combination of *Bifidobacterium lactis*, BB-12 and *Streptococcus thermophilus* TH-4 is an effective and safe combination for the treatment of gastrointestinal disorders in children aged 0 to 2 years.

Keywords: antibiotic-associated diarrhoea, lactobacteria, bifidobacteria, infantile colic, immune response, functional dyspepsia, perinatal pathology, necrotizing enterocolitis

For citation: Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Ploskireva A.A., Meshkova N.A. Childhood functional gastrointestinal disorders: rational therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):106-112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112.

Conflict of interest: The article is published with the support of Pfizer Innovations Support did not affect the study results

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта остаются одной из наиболее частых проблем у детей раннего возраста (от 0 до 2 лет). В числе основных причин – незрелость ферментативной системы, морфологии и функции желудочно-кишечного тракта, регуляторных механизмов нервной системы, иммунного ответа. Исследователи всего мира уделяют огромное внимание особенностям микрофлоры ребенка. Были получены данные о том, что представители нормальной флоры – бифидо- и лактобактерии активно участвуют в расщеплении углеводов, жиров и белков, в глюконеогенезе, синтезе биогенных аминов, ряда гормонов и нейромедиаторов (например, серотонина и эндорфинов), в обеспечении проницаемости и моторной функции желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Состав микрофлоры кишечника у детей первых лет жизни неустойчив, легко может изменяться под воздействием неблагоприятных факторов: нарушений вскармливания, инфекционных патогенов, врожденных пороков, незавершенного иммунитета.

В 2002 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ввела следующее определение: «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина». Пребиотики – это поли- и олигосахариды, обладающие способностью стимулировать рост бифидобактерий, увеличивать всасывание кальция, оказывать позитивное влияние на метаболический процесс. Синбиотики – это комбинация пре- и пробиотиков [3–5].

В современной научной литературе и клинических рекомендациях наиболее достоверно отражена положительная роль пробиотиков как единичных штаммов, так и комплексных смесей в систематических обзорах Кокрейновского сотрудничества, посвященных исследованиям роли пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи (далее ААД), острой диареи различного генеза.

По данным критериям база исследований настолько велика, что позволила включить их применение в доказательную базу Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – ESPGHAN), Европейского общества детских инфекционных заболеваний (European Society for Pediatric Infectious Disease – ESPID).

В 2012 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация (World Gastroenterology Organization, WGO) разработала международное практическое руководство по применению пробиотиков в клинической практике. Препараты, рекомендованные к использованию, должны отвечать следующим критериям:

- 1) выживание в кишечной среде;
- 2) неизменность состава и жизнедеятельности в течение срока хранения;
- 3) высокая адгезия и антагонизм к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- 4) невозможность угнетения нормальной микрофлоры кишечника;
- 5) резистентность к антибиотикам [3–5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности, переносимости и безопасности терапии патологий желудочно-кишечного тракта у детей в возрасте от 0 до 2 лет пробиотическими препаратами, в состав которых входят *Bifidobacterium lactis* (BB-12) и *Streptococcus thermophilus*. Препараты, не содержащие хотя бы одного из указанных штаммов, не оценивались.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор публикаций осуществлялся по доступным электронным базам данных из 100 публикаций, содержащих упоминания об исследованиях пробиотических препаратов в отечественной клинической практике. В обзор включены обобщенные данные метаанализов Кокрейновской библиотеки, баз данных клинических исследований PubMed, EMBASE, CENTRAL.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современные метаанализы позволяют говорить о доказанной эффективности и необходимости пробиотической терапии при различных нарушениях желудочно-кишечного тракта: функциональных изменениях, ААД, младенческих коликах, лактазной недостаточности, сопутствующей терапии некротического энтероколита (НЭК). В то же время эффективными и безопасными можно считать лишь определенные штаммы бактерий или их сочетания.

ААД нередко сопровождает антибактериальную терапию у детей. Основой этого состояния является угнетение нормальной микрофлоры кишечника и развитие условно-патогенной, а иногда и патогенной флоры. Наиболее тяжелый вариант ААД связан с активизацией бактерии *Clostridium difficile*, чьи токсины вызывают воспаление и повреждение толстой кишки с развитием псевдомембранозного колита.

Стремительное развитие ААД приводит к неблагоприятным последствиям, таким как системные поражения внутренних органов, сепсис, летальный исход. В группе наиболее высокого риска неблагоприятного течения находятся дети раннего возраста, особенно первого года жизни. Повсеместное применение антибиотиков и общемировая тенденция к распространению ААД обусловили поиск эффективного средства, способного купировать угнетение кишечного микробиома до, во время и после развития заболевания.

Пробиотики способны продуцировать лизоцим, проглутамат и пероксид, обладающие прямым антимикробным фактором, способным предотвращать адгезию патогенной флоры, стимулировать иммунный ответ в отношении их токсинов, стимулировать рост нормальной микрофлоры. На сегодняшний день не осталось сомнений в необходимости назначения пробиотических препаратов для профилактики и лечения ААД – этот факт закреплен во множестве достоверных клинических исследований. В 2017 г. метаанализ J. Goldenberg и соавт. еще раз подтвердил его.

Объединенные данные 31 исследования (n = 8 672) показали снижение риска возникновения ААД при одновременном приеме антибактериальной терапии и пробиотиков на 60% в независимости от возраста, пола, амбулаторного или стационарного лечения. Примечателен тот факт, что в исследовании анализировались практически все применяемые штаммы. Отдельно упоминалась установленная эффективность и безопасность применения в лечении ААД у детей в возрасте от 0 до 36 месяцев таких штаммов, как *Bifidobacterium lactis* (BB-12) и *Streptococcus thermophilus* [6, 7]. Действие *Bifidobacterium lactis* обусловлено ингибирующей активностью в отношении патогенной флоры, доказанной в 2009 г. F. Martins и соавт. Эта способность проявилась в ходе эксперимента *in vitro*, когда BB-12 продемонстрировала угнетение таких патогенов, как *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* тип A, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. [7]. В 2005 г. было проведено двойное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование профилактики ААД у

детей раннего возраста (от 6 до 36 месяцев), госпитализированных в стационар. Исследование ставило своей целью оценить эффективность пробиотика, содержащего сразу два штамма *Bifidobacterium lactis* и *Streptococcus thermophilus* против стандартной пробиотической формулы, содержащей только один штамм (BB-12). Было рандомизировано 80 младенцев в возрасте от 6 до 36 месяцев, получающих пробиотические формулы при одновременном введении антибиотиков в течение 15 дней. Младенцев ежедневно оценивали на предмет потребления смеси, частоты и консистенции стула в течение 30 дней. Наблюдалась достоверная разница в частоте ААД у детей, получавших пробиотически дополненную формулу (16%), по сравнению с детьми, получавшими стандартную пробиотическую терапию (31%) (n = 77) [8]. *Bifidobacterium lactis* (BB-12) активно продуцируют молочную кислоту, которая обладает выраженным антагонистическим действием против патогенной и условно-патогенной флоры, стимулируют рост собственных микроорганизмов – представителей нормофлоры. *Streptococcus thermophilus* представляет собой вариант микроорганизмов, широко используемых при производстве кисломолочной продукции, способствует расщеплению пищи, поступающей в организм, тем самым облегчая пищеварительные процессы и способствуя усвоению компонентов. Оба штамма потенцируют функцию пищеварительных желез, перистальтику, всасывание микро- и макроэлементов, а значит, усиливают и дополняют действие друг друга.

Младенческие колики – полиморфное заболевание, характеризующееся количественным снижением в микробиоме новорожденных лактобацилл и усиленным ростом колиформ. Заболевание проявляется длительным спонтанным плачем и его внезапной остановкой, беспокойством, при этом психомоторное развитие ребенка не страдает. Надо сказать, что с возрастом посредством колонизации кишечного микробиома колики значительно сокращаются, однако в ряде случаев условно-патогенная флора может привести к развитию хронических заболеваний ЖКТ. Применение пробиотиков в коррекции терапии младенческих колик показало свою эффективность в ряде клинических исследований. J.M. Saaverda и соавт. достоверно доказали, что при добавлении в состав молочной смеси *Bifidobacterium* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, по сравнению с плацебо, количество и длительность колик у детей, находящихся на искусственном вскармливании, значительно уменьшались [9, 10].

Спектр применения пробиотических препаратов растет ежегодно по мере появления клинических исследований. На сегодняшний день изучение микробиома – одна из самых волнующих тем в медицине. С появлением системы выхаживания недоношенных младенцев и младенцев с критически низкой массой тела на первый план вышел вопрос снижения младенческой смертности. Одним из ведущих факторов этого показателя служит некротизирующий энтероколит – грозное заболевание, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит незавершенной моторной и барьерной функции кишечника, а также дефицит местного и системного иммунитета. Пациенты с НЭК –

● **Таблица 1.** Зарегистрированные риски осложнений от пробиотической терапии [11–22]

● **Table 1.** Recorded risks of complications from probiotic therapy [11–22]

Штамм	Осложнение
<i>Lactobacillus spp.</i>	Эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония
<i>S. boulardii</i>	Фунгемия
<i>S. cerevisiae</i>	57 случаев фунгемии, вызванной <i>S. cerevisiae</i>
<i>B. subtilis</i>	Бактериемия, септицемия, холангит
<i>Enterococcus spp.</i>	Нозокомиальные инфекции

это тяжелые полиморбидные больные, нуждающиеся в постоянной антибактериальной терапии, которая угнетает и без того незрелую иммунную систему, таким образом, формируется порочный круг. Мировые клинические исследования показали – применение определенных штаммов пробиотиков способно подавить активность некротизирующей флоры. По данным Deshpande G. и соавт., терапия препаратами, содержащими *Bifidobacterium* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, снижает риск развития НЭК. Такой вывод был сделан на основе обследования и лечения новорожденных, родившихся до 33-й недели гестации. Пациенты были разделены на две группы: в одной получали пробиотическую терапию указанными штаммами, в другой – симптоматическую терапию. По результатам исследования был отмечен меньший риск развития НЭК и смертности от него – на 53 и 64% соответственно по сравнению с контрольной группой. Схожие данные продемонстрировало исследование Беляевой и соавт.: описанные штаммы назначались недоношенным детям, родившимся на сроке 34-й

недели гестации и менее, в возрасте 5–6 дней, имеющих признаки антибиотико-ассоциированного дисбиоза, функциональной диспепсии и риск развития некротизирующего энтероколита. В результате было отмечено ускоренное восстановление массы тела, купирование функциональных нарушений к 8–9-му дню лечения, нормализация копрологического пейзажа [10].

Несмотря на целый ряд исследований, демонстрирующих эффективность пробиотической терапии, существуют и риски осложнений (табл. 1).

Таким образом, учитывая высокую чувствительность желудочно-кишечного тракта у детей первых лет жизни, нередко быстрое проявление нежелательной симптоматики, склонность к атопии, начинать лечение предпочтительно с простых составов, содержащих необходимые пробиотические компоненты [23–28]. При наличии или риске развития патогенной или условно-патогенной флоры следует выбирать составляющие с доказанным антагонистическим действием против нежелательных микроорганизмов. К таким в первую очередь относят *Bifidobacterium lactis* (BB-12). Преобладание в желудочно-кишечном тракте в норме бифидобактерий диктует необходимость компенсации в первую очередь этих бактерий. В то же время часто встречающиеся нарушения пищеварения, влекущие за собой и нарушения развития ребенка, обуславливают поиск дополнительных активных составляющих, способствующих расщеплению компонентов пищи. Наиболее известным из них является *Streptococcus thermophilus* [24–36]. В России рынок коммерческих пробиотических формул представлен достаточно широко. Мы сравнили наиболее популярные в России препараты этой линейки, включив только те, в которых было заявлено наличие хотя бы одного из указанных в обзоре штаммов (табл. 2).

● **Таблица 2.** Характеристика препаратов с точки зрения рациональной терапии функциональных нарушений ЖКТ у детей от 0 до 2 лет

● **Table 2.** Characteristics of drugs from the point of view of rational therapy of functional gastrointestinal tract disorders in children from 0 to 2 years old

Препарат	Бифиформ® Бэби	Бак-Сет® Беби [13]	Линекс для детей® [12]
Состав	1) <i>Bifidobacterium</i> BB-12-1 x 10 ⁸ КОЕ/г, <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4™ 1 x 10 ⁷ КОЕ/г, 2) вспомогательные вещества: мальтодекстрин; кремния диоксид; триглицериды средней цепи, полученные из пальмоядрового масла	1) пробиотический комплекс: <i>Lactobacillus casei</i> PXN 37, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54, <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35, <i>Bifidobacterium breve</i> PXN 25, <i>Bifidobacterium infantis</i> PXN 27, <i>Bifidobacterium longum</i> PXN 30, 1 млрд (1 x 10 ⁹) КОЕ, 2) пребиотик: ФОС (фруктоолигосахариды)	1) лиофилизированный порошок бифидобактерий – 0,1 г (число пробиотических микроорганизмов <i>Bifidobacterium animalis</i> штамма DSM №15954 – не менее 1 x 10 ⁸ КОЕ/г, что соответствует 1,5 x 10 ⁸ КОЕ/каше: – дополнительный компонент: мальтодекстрин, 2) капли (жидкость во флаконе 8 мл с дозатором) – <i>Bifidobacterium animalis</i> штамма DSM №15954 1 x 10 ⁹ КОЕ/6 кап.: – дополнительный компонент: кукурузный мальтодекстрин, сахароза, подсолнечное масло
Безопасность	+	-/+	+
НЭК	+	-	+/-
Младенческие колики	+	-/+	+/-
ААД	+	-/+	+/-
Возможность применения при лактазной недостаточности	+	-	+/-

Примечание. (+) – штаммы, входящие в состав препарата, являются безопасными. (-/+) – полиморфизм штаммов может негативно влиять на переносимость, провоцируя нежелательные явления. (+/-) – штаммы, входящие в препарат, доказали эффективность в лечении и профилактике, однако наличие лишь одного штамма качественно снижает эффективность. (-) – категорически противопоказан.

В составе Бифиформ® Бэби присутствуют два штамма с доказанной высокой эффективностью и безопасностью, которые можно рекомендовать детям с рождения для коррекции и профилактики различных нарушений функции желудочно-кишечного тракта.

Масляный раствор, содержащий бифидобактерии и термофильный стрептококк, не содержит лактозы, может быть назначен пациентам с лактазной недостаточностью.

Длительность терапии пробиотиком Бифиформ® Бэби определяется индивидуально, обычно составляет от 10 дней до 4 недель и более при необходимости.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время признано, что пре-, про- и синбиотические препараты могут быть эффективны при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

2. Для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта и функциональных нарушений у детей необходимо выбирать наиболее изученные штаммы с доказанной эффективностью и безопасностью в многолетней практике и в исследованиях.
3. Учитывая высокую чувствительность желудочно-кишечного тракта детей раннего возраста к различным компонентам, склонность к atopическим реакциям, наиболее безопасна терапия с применением минимального количества компонентов.
4. Препарат Бифиформ® Бэби имеет в своем составе хорошо изученные компоненты, эффективные для коррекции и профилактики различных нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей с рождения.



Поступила / Received 10.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2020

Принята в печать / Accepted 30.01.2020

Список литературы

1. Евсютина Ю.В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(3):18–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki_vprofilaktikeilechenii_zabolevaniygheludochno-kishechnogo_trakta/.
2. Mischke M., Plösch T. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:33–44. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_3.
3. Руженцова Т.А. Роль пробиотиков в формировании иммунитета. *Лечащий врач*. 2018;(4):27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436940/>.
4. Андреева И.В., Стецюк О.У. Место пробиотиков в практических рекомендациях по гастроэнтерологии: реальность и ближайшие перспективы. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):67–72. doi: 10.26442/2075-1753_2018.8.67-72.5.
5. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. et al. *World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics*. 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
6. 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.
7. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., et al. Comparative study of Bifidobacterium animalis, Escherichia coli, Lactobacillus casei and Saccharomyces boulardii probiotic properties. *Arch Microbiol*. 2009;191(8):623–630. doi: 10.1007/s00203-009-0491-x.
8. Basu S., Paul D.K., Ganguly S., Chatterjee M., Chandra P.K. Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(3):208–213. doi: 10.1097/MCG.0b013e31815a5780.
9. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., Yolken R.H. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):261–267. doi: 10.1093/ajcn/79.2.261.
10. Deshpande G., Rao S., Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in pre-term neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet*. 2007;369(9573):1614–1620. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60748-X.
11. Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ. *Медицинский совет*. 2007;(3):60–63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dokazatelnoe-obosnovanie-primeneniya-probiotikov-dlya-lecheniya-i-profilaktiki-zabolevaniy-zhkt/viewer>.
12. Брагин Е.А., Погорельский И.П., Янов С.Н. Оценка выживаемости микроорганизмов в составе коммерческих пробиотических препаратов. *Advanced Science*. 2017;(2):2. Режим доступа: [http://advanced-science.ru/assets/mgr/docs/2\(2017\)/Биологические/bragin-pogorelskii-yanov-k-pechati-ispr.pdf](http://advanced-science.ru/assets/mgr/docs/2(2017)/Биологические/bragin-pogorelskii-yanov-k-pechati-ispr.pdf).
13. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.Г., Дармов И.В., Шабалина М.Р., Подволоцкий А.С. Сравнительная экспериментальная оценка эффективности современных пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабитиков при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у животных с антибиотико-ассоциированным дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(7):106–120. Режим доступа: http://nogr.org/images/Article/2016/G_07_2016_in_-19_106-120.pdf.
14. Кушарева М.В., Кешишян Е.С., Прыткина М.В. Эффективность использования пробиотика «Линекс для детей» при острых респираторно-вирусных заболеваниях в раннем возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(5):109–114. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/245/284>.
15. Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Мультипробиотик Бак-Сет: результаты российских и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):104–110. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
16. Сичинава И.В., Горелов А.В. Исследование эффективности синбиотика Нормобакт в профилактике дисбиоза у детей при эрадикационной антихеликобактерной терапии. *Фарматека*. 2015;(11):58–62. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31674>.
17. Стеколышкова И.А., Воронова Ю.О., Боровкова М.Г., Андреева Л.В., Данилова Ю.В. Опыт клинического применения синбиотика Нормобакт l в комплексном лечении острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. *Медицинский Совет*. 2018;(11):154–157. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-154-157.
18. Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. Lactobacillus rhamnosus GG: клинические аспекты применения с позиций доказательной медицины. *Медицинский Совет*. 2018;(17):66–73. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-66-73.
19. Лаздин О.А. Современные аспекты патогенеза и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018;17(1):27–32. Режим доступа: <http://med-journal.tvergma.ru/356/1/05.pdf>.
20. Трухан Д.И., Викторова И.А. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в аспекте профилактики респираторных инфекций дыхательных путей: возможности Lactobacillus rhamnosus gg. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018;(2):39–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37217590>.
21. Андреева И.В., Довгань Е.В., Стецюк О.У. Современные подходы к профилактическому и лечебному использованию пробиотиков при инфекционных заболеваниях в педиатрической практике. *Медицинский алфавит*. 2017;2(19):16–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30674757>.
22. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Грачева Т.Ю. Возможности применения Линекс® Форте в клинической практике при системной антибиотикотерапии. *Медицинский Совет*. 2017;(5):94–98. doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-94-98.
23. Воеводина Н.В., Калашникова П.М., Новосельцева Т.Д., Калашникова А.П., Гаврилов С.Н. Механизмы действия пробиотических штаммов в эрадикации h.pylori. *Молодежный инновационный вестник*. 2017;6(2):144–145. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29409766>.
24. Гурова М.М., Циркунова В.В. Значение коррекции микрофлоры кишечника в поддержании ремиссии у детей с хроническим гастродуоденитом. *Вопросы практической педиатрии*.

- mpuu. 2016;11(2):44–50. doi: 10.20953/1817-7646-2016-2-44-50.
25. Хорошилова И.А., Гранитов В.М. Про- и пребиотики в лечении инфекционных поражений кишечника. *Медицинское обозрение. Наука и практика*. 2016;(1):20–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-pro-i-prebiotikov-v-lechenii-infektsionnyh-porazheniy-kishechnika/viewer>.
 26. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Эффективность применения моно- и поликомпонентных пробиотиков в педиатрической практике. *Вопросы детской диетологии*. 2015;13(2):35–42. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2015/tom-13-nomer-2/24771>.
 27. Корниенко Е.А., Минина С.Н. Пробиотики в лечении инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский Совет*. 2015;(14):69–72. doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-69-72.
 28. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–453. doi: 10.4321/s1130-01082013000800002.
 29. Li S., Huang X.L., Sui J.Z. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153–161. doi: 10.1007/s00431-013-2220-3.
 30. Lü M., Yu S., Deng J. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743.
 31. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., Martzen M.R., Vandvik P.O., Thorlund K., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
 32. Zhao L.-N., Yu T., Lan S.-Y., Hou J.-T., Zhang Z.-Z., Wang S.-S., et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(6):674–682. doi: 10.1016/j.clinre.2015.03.008.
 33. Shukla S., Shukla A., Mehboob S., Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):662–671. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x.
 34. Gionchetti P., Rizzello F., Morselli C., Poggioli G., Tambasco R., Calabrese C., et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(12):2075–2082. doi: 10.1007/s10350-007-9068-4.
 35. Singh S., Stroud A.M., Holubar S.D., Sandborn W.J., Pardi D.S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3.
 36. McFarland L.V. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics*. 2015;4(2):160–178. doi: 10.3390/antibiotics4020160.
-
- ## References
1. Evsiutina Iu.V. Probiotics in the prevention and treatment of diseases of the gastrointestinal tract. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian medical journal. Medical review*. 2018;2(3):18–22. (In Russ). Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki_vprofilaktikelechenii_zabolevaniygheludochno-kishechnogo_trakta/.
 2. Mischke M., Plösch T. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:33–44. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_3.
 3. Ruzhenczova T.A. The role of probiotics in the formation of immunity. *Lechashchii vrach = Attending physician*. 2018;(4):27. (In Russ). Available at: <https://www.lvrrach.ru/2018/04/15436940/>.
 4. Andreeva I.V., Stecziuk O.U. The place of probiotics in practical recommendations for gastroenterology: reality and immediate prospects. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):67–72. (In Russ). doi: 10.26442/2075-1753.2018.8.67-72.5.
 5. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. et al. *World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics*. 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
 6. 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.
 7. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol*. 2009;191(8):623–630. doi: 10.1007/s00203-009-0491-x.
 8. Basu S., Paul D.K., Ganguly S., Chatterjee M., Chandra P.K. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(3):208–213. doi: 10.1097/MCG.0b013e31815a5780.
 9. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., Yolken R.H. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):261–267. doi: 10.1093/ajcn/79.2.261.
 10. Deshpande G., Rao S., Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet*. 2007;369(9573):1614–1620. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60748-X.
 11. Andreeva I.V. Evidence for the use of probiotics for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2007;(3):60–63. (In Russ). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dokazatelnoe-obosnovanie-primeniya-probiotikov-dlya-lecheniya-i-profilaktiki-zabolevaniy-zhkt/viewer>.
 12. Bragin E.A., Pogorelsky I.P., Yanov S.N. Evaluation of the survival rate of microorganisms in commercial probiotic preparations. *Advanced Science*. 2017;(2):2. (In Russ). Available at: [http://advanced-science.ru/assets/mgr/docs/2\(2017\)/Биологические/bragin-pogorelskii-yanov-k-pechati-ispr.pdf](http://advanced-science.ru/assets/mgr/docs/2(2017)/Биологические/bragin-pogorelskii-yanov-k-pechati-ispr.pdf).
 13. Chicherin I.Yu., Pogorelsky I.P., Lundovskikh I.A., Darmov I.V., Shabalina M.R., Podvolotsky A.N. Comparative experimental evaluation of the effectiveness of modern probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics for correction of intestinal microbiocenosis in animals with antibiotic associated dysbiosis. *Eksperimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2016;(7):106–120. (In Russ). Available at: http://nogr.org/images/Article/2016/G_07_2016_in_19_106-120.pdf.
 14. Kushnareva M.V., Keshishyan E.S., Prytkina M.V. Efficiency of using the probiotic "Linex for children" in infants with acute respiratory viral diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(5):109–114. (In Russ). Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/245/284>.
 15. Sugyan G.S., Zakharova I.N. Bac-Set multiprobiotic: results of russian and foreign clinical research. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):104–110. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
 16. Sichinava I.V., Gorelov A.V. evaluation of the efficiency of symbiotic normobact in the prevention of dysbiosis in children during eradication antihelicobacter therapy. *Pharmateca = Farmateka*. 2015;(11):58–62. (In Russ). Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31674>.
 17. Stekolshchikova I.A., Voronova Y.O., Borovkova M.G., Andreeva L.V., Danilova Y.V. Experience in clinical using normobact I sinbiotic in combination therapy of acute intestinal infections of virus etiology in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(11):154–157. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-154-157.
 18. Gorelov A.V., Kanner E.V., Maximov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadashova K.N. *Lactobacillus rhamnosus* GG: clinical aspects of the use from the perspective of evidence-based medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):66–73. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-66-73.
 19. Lazdin O.A. Modern concept of pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Verkhnevolzhskiy medical journal = Upper Volga Medical Journal*. 2018;17(1):27–32. (In Russ). Available at: <http://medjournal.tvergm.ru/356/1/05.pdf>.
 20. Trukhan D.I., Viktorova I.A. Correction of infringements of intestinal microbiocenosis in the aspect of prevention of respiratory infections of respiratory tract: opportunities of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*. 2018;(2):39–44. (In Russ). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37217590>.
 21. Andreeva I.V., Dovgan E.V., Stetsyuk O.U. Modern approaches to preventive and therapeutic use of probiotics in infectious diseases in pediatric practice. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2017;(19):16–21. (In Russ). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30674757>.
 22. Plotnikova E.Y., Zakharova Y.V., Gracheva T.Y. The clinical potential of Linex Forte® in systemic antibiotic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(5):94–98. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-94-98>
 23. Voevodina N.V., Kalashnikova P.M., Novosel'ceva T.D., Kalashnikova A.P., Gavrilov S.N. Mechanisms of action of probiotic strains in *h. pylori* eradication. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik = Youth innovation Bulletin*. 2017;(6):144–145. (In Russ). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29409766>.
 24. Gurova M.M., Tsirkunova V.V. The importance of correcting the intestinal microflora in main-

- taining remission in children with chronic gastroenteritis. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2016;11(2):44–50. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2016-2-44-50.
25. Khoroshilova I.A., Granitov V.M. Pro- and prebiotics in the treatment of infectious intestinal lesions. *Meditsinskoe obozrenie. Nauka i praktika = Medical review. Science and practice*. 2016;(1):20–24. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-pro-i-prebiotikov-v-lechenii-infektsionnyh-porazheniy-kishechnika/viewer>.
 26. Khavkin A.I., Komarova O.N. The effectiveness of using mono and polycomponent probiotics in paediatric practice. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2015;13(2):35–42. (In Russ.). Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2015/tom-13-nomer-2/24771>.
 27. Kornienko E.A., Minina S.N. Probiotics in the treatment of helicobacter pylori infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):69–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-69-72.
 28. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–453. doi: 10.4321/s1130-01082013000800002.
 29. Li S., Huang X.L., Sui J.Z. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153–161. doi: 10.1007/s00431-013-2220-3.
 30. Lü M., Yu S., Deng J. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743.
 31. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., Martzen M.R., Vandvik P.O., Thorlund K., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
 32. Zhao L.-N., Yu T., Lan S.-Y., Hou J.-T., Zhang Z.-Z., Wang S.-S., et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(6):674–682. doi: 10.1016/j.clinre.2015.03.008.
 33. Shukla S., Shukla A., Mehboob S., Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):662–671. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x.
 34. Gionchetti P., Rizzello F., Morselli C., Poggioni G., Tambasco R., Calabrese C., et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(12):2075–2082. doi: 10.1007/s10350-007-9068-4.
 35. Singh S., Stroud A.M., Holubar S.D., Sandborn W.J., Pardi D.S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3.
 36. McFarland L.V. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics*. 2015;4(2):160–178. doi: 10.3390/antibiotics4020160.

Информация об авторах:

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинических исследований, профессор образовательного центра, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: ruzhencova@gmail.com

Хавкина Дарья Александровна, статистик отдела клинических исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: havkina@gmail.com

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., доцент, заместитель директора по клинической работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: antonina@ploskireva.com

Мешкова Наталья Андреевна, студентка 2-го курса института здоровья детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana A. Ruzhentsova, Dr. of Sci. (Med), Head of clinical research Department, professor of Educational Center, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: ruzhencova@gmail.com

Daria A. Khavkina, Statistic of clinical research Department, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: havkina@gmail.com

Antonina A. Ploskireva, Dr. of Sci. (Med), Deputy Director for clinical work, Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: antoninna@mail.ru

Natalia A. Meshkova, Student of 2th course of Faculty “Institute of Children’s Health”, 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); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com

Особенности диетотерапии детей с острым гастроэнтеритом

И.Н. Захарова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Н.Г. Сугян^{1,3}, 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 клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения Москвы; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 55

Резюме

В структуре инфекционной заболеваемости детей острые кишечные инфекции уступают только респираторным инфекциям. Всемирная организация здравоохранения считает абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий: оральной или парентеральной регидратации и диетотерапии. Основным показателем, оценивающим тяжесть состояния ребенка и определяющим тактику ведения, является степень дегидратации. Всемирная организация здравоохранения рекомендует подсчитывать процент потери массы ребенка во время болезни: до 3% – это легкая степень, более 9% – тяжелая степень дегидратации. С практической точки зрения более удобным методом является клиническая шкала оценки дегидратации (Clinical Dehydration Scale) – оценка внешнего вида ребенка, состояния кожи и слизистых: 0 баллов – дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов – легкая дегидратация, от 5 до 8 баллов – дегидратация средней и тяжелой степени. Ключевым моментом терапии пациентов с острыми гастроэнтеритами, вне зависимости от этиологии заболевания, является оральная регидратация, которая должна быть назначена как можно раньше.

В комплексе терапевтических мероприятий при острых кишечных инфекциях диетотерапия занимает важное место, так как инфекционные заболевания приводят к значительным нарушениям нутритивного статуса больного ребенка. Организация правильного питания у детей с острыми кишечными инфекциями имеет важное значение не только в острый период заболевания для коррекции нутритивных нарушений, но и с целью профилактики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, которые часто развиваются в постинфекционный период. Авторы приводят данные систематического обзора (19 исследований), демонстрирующие частоту регистрации постинфекционной функциональной диспепсии и синдрома раздраженной кишки, и приводят результаты оценки переносимости и эффективности продуктов прикорма промышленного производства при острых кишечных инфекциях у детей.

Ключевые слова: острый гастроэнтерит, дети, оральная регидратация, диетотерапия, желудочно-кишечный тракт, функциональные нарушения ЖКТ, нутритивные нарушения

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Особенности диетотерапии детей с острым гастроэнтеритом. *Медицинский совет.* 2020;(1):113-117. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-113-117.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diet therapy features for children with acute gastroenteritis

Irina N. Zakharova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugyan^{1,3}, 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 clinical hospital named after Z.A. Bashlyaeva; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Children's City Outpatient Clinic No 133 of the Moscow Health Department: 55, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia

Abstract

In the structure of infectious diseases in children, acute intestinal infections are only inferior to respiratory infections. The World Health Organization considers the effectiveness of only two therapeutic interventions to be absolutely proven: oral or parenteral rehydration and diet therapy. The main indicator that assesses the severity of a child's condition and determines the tactics to be followed is the degree of dehydration. The World Health Organization recommends calculating the percentage of child weight loss during the disease: up to 3% is a mild degree, more than 9% is a severe degree of dehydration. From a practical point of view, a more convenient method is the Clinical Dehydration Scale – assessment of the child's appearance, skin and mucous membranes: 0 points - no dehydration, 1 to 4 points - mild dehydration, 5 to 8 points – medium and severe dehydration. The key to the treatment of patients with acute gastroenteritis, regardless of the etiology of the disease, is oral rehydration, which should be prescribed as early as possible. In the complex of therapeutic measures for acute intestinal infections diet therapy takes an important place, as infectious diseases lead to significant violations of the nutritional status of a sick child. Organization of proper nutrition in children with acute intestinal infections is important not only in the acute period of the disease to correct nutritional disorders, but also to prevent functional disorders of the gastrointestinal tract, which often develop in the postinfectious period. The authors cite data from a systematic review (19 studies) showing the frequency of registration of postinfectious functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, and give the results of assessment of tolerability and effectiveness of industrial food products in acute intestinal infections in children.

Keywords: acute gastroenteritis, children, oral rehydration, diet therapy, gastrointestinal tract, gastrointestinal functional disorders, nutritional disorders

For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G. Diet therapy features for children with acute gastroenteritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(1):113-117. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-113-117.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре инфекционной заболеваемости острые кишечные инфекции (ОКИ) по частоте регистрации уступают только респираторной патологии. Известно, что заболеваемость детей острым гастроэнтеритом (ОГЭ) в 2,5–3 раза выше по сравнению со взрослыми [1–2]. Основными возбудителями ОГЭ у детей являются вирусы, являющиеся этиологическим фактором развития 75–90% случаев инфекционной диареи в промышленно развитых странах [3]. Только в 10–20% случаев возбудителями являются бактерии, менее чем 5% ОГЭ вызвано *Giardia* и *Cryptosporidium* в слабо развитых странах с низкой санитарной культурой и некачественной питьевой водой [4]. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) совместно с Европейским обществом детских инфекционистов (ESPID) в 2008 г. (рекомендации обновлены в 2014 г.) опубликовано руководство по ведению детей с ОГЭ, включающее данные по эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечению данной патологии [5]. Основные принципы терапии ОКИ у детей направлены на коррекцию возникающих водно-электролитных расстройств, первую очередь пероральную регидратацию. Кроме того, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) по данным 2006 г. считает абсолютно доказанной эффективность двух терапевтических мероприятий: регидратации и диетотерапии [6].

Основным показателем, оценивающим тяжесть состояния ребенка и определяющим тактику ведения, является степень дегидратации. Определить ее можно несколькими методами. ВОЗ рекомендует подсчитать процент потери массы ребенка во время болезни: до 3% – это легкая степень, а более 9% – тяжелая степень дегидратации [7]. С практической точки зрения более удобным методом является клиническая шкала оценки дегидратации (Clinical Dehydration Scale – CDS) на основании оценки внешнего вида ребенка, состояния кожи и слизистых: 0 баллов – дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов – легкая дегидратация, от 5 до 8 баллов – дегидратация средней и тяжелой степени (табл. 1) [8].

● **Таблица 1.** Шкала клинической оценки степени дегидратации (от 0 до 8) CDS

● **Table 1.** CDS Clinical assessment scale for dehydration (0 to 8)

Характеристика	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Сонный, вялый, слабый
Глаза	Нормальные	Слегка запавшие	Очень запавшие
Слизистые	Влажные	Липкие	Сухие
Слезы	Слезы	Снижено	Отсутствуют

Самым быстрым способом оценки степени дегидратации (у постели больного) является методика учета (табл. 2) времени наполнения капилляров, а также расправления кожной складки и частоты дыхания [9].

● **Таблица 2.** Оценка степени тяжести дегидратации у детей с острым гастроэнтеритом

● **Table 2.** Assessment of the degree of dehydration severity in children with acute gastroenteritis

Оценка степени тяжести дегидратации			
Степень тяжести	минимальная	средняя	тяжелая
Время наполнения капилляров (с)	Нормальное	3–4	Более 4
Время расправления кожной складки (с)	Немедленно	1–2	Более 2
Дыхание	Нормально	Учащенное	Глубокое, ацидозное

С учетом существующих клинических методов оценки степени тяжести дегидратации об умеренной дегидратации можно говорить при наличии двух следующих признаков:

- беспокойство, возбуждение;
- запавшие глаза;
- жажда, пьет охотно;
- кожная складка расправляется медленно (1–2 с);
- задержка наполнения капилляров (3–4 с).

Тяжелая дегидратация определяется при наличии двух из следующих признаков:

- сонливость, нарушение сознания;
- глубоко запавшие глаза;
- неспособность пить или неохотное питье;
- кожная складка расправляется очень медленно (более 2 с);
- сильная задержка наполнения капилляров (более 4 с);
- отсутствие диуреза более 12 ч.

Ключевым моментом терапии пациентов с острыми гастроэнтеритом, вне зависимости от этиологии заболевания, является оральная регидратация, которая должна быть назначена как можно раньше.

Решающим фактором для выбора оральных регидратационных растворов (ОРР) является показатель осмолярности, который должен составлять от 225 до 260 м/осм/л [10].

Объем жидкости для пероральной регидратации в первые 6 ч от ее начала рассчитывается в зависимости от массы ребенка и степени тяжести дегидратации. Таким образом, при легкой степени обезвоживания объем жидкости составляет 50 мл/кг, при средней степени – 80 мл/кг, а при тяжелой степени – 100 мл/кг. Второй этап дегидратации предполагает давать жидкость младенцам до двух лет в объеме от 50 до 100 мл и детям старше двух лет – от 100 до 200 мл после каждой дефекации.

Необходимый общий объем жидкости рассчитывается следующим образом: суточная возрастная потребность плюс 10 мл на каждый килограмм массы после каждого эпизода жидкого стула плюс 2 мл на килограмм массы после каждого эпизода рвоты. В последующем регидратация осуществляется из расчета восполнения суточной физиологической потребности в жидкости плюс 10 мл/кг на каждый стул и 2 мл/кг на каждый эпизод рвоты [11].

При ведении детей с острым гастроэнтеритом очень важно своевременное выявление «симптомов тревоги» («красные флаги») [12]:

- сухость слизистых оболочек, запавшие глаза, снижение или отсутствие слез и снижение объема и частоты мочеиспускания;
- лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ у детей младше трех месяцев и $\geq 39^\circ\text{C}$ у детей в возрасте от 3 до 36 месяцев;
- частые и выраженные эпизоды диареи;
- анамнестические данные ребенка: недоношенность, хронические заболевания или сопутствующая патология;
- изменения неврологического статуса (например, апатия, вялость, раздражительность);
- неукратимая рвота;
- плохой ответ на пероральную регидратационную терапию (отсутствие эффекта в течение 48 ч);
- кровь в стуле;
- возраст (младше шести месяцев) или масса тела (менее 8 кг).

В комплексе терапевтических мероприятий при ОКИ диетотерапия занимает важное место, так как инфекционные заболевания приводят к значительным нарушениям нутритивного статуса больного ребенка. Основные положения, касающиеся организации питания ребенка с острым гастроэнтеритом, предлагаемые ESPGHAN, следующие [13–14]:

- необходимо сохранить грудное вскармливание параллельно с проведением оральной регидратации;
- в случае неукротимой рвоты прекращать кормление детей старшего возраста можно не более чем на 4–6 ч при условии проведения оральной регидратации;
- рутинное использование безлактозных смесей у амбулаторных пациентов не рекомендуется;
- нет данных, указывающих на пользу или вред от использования безлактозного молока у детей старшего возраста;
- можно кормить детей безлактожными смесями в условиях стационара при условии тяжелого течения заболевания;
- научных данных, указывающих на эффективность приема рисового отвара, сухарей, также нет, не рекомендуется прием жидкостей с высоким содержанием сахара.

Клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям, больным острым вирусным гастроэнтеритом, определяют общие принципы диетотерапии¹.

В острый период заболевания назначается диета № 4 продолжительностью 2–4 дня с учетом выраженности общеинфекционных и местных симптомов, с последующим переводом на диету № 4б на весь острый период и фазу реконвалесценции (1–4 недели). При приготовлении пищи для больных в острую фазу вирусного гастроэнтерита соблюдается принцип максимального механического и химического щажения ЖКТ. Детям старше двух лет в острый период ротавирусного гастроэнтерита не рекомендуются продукты питания, приводящие к усилению перистальтики ЖКТ, усиливающие секрецию желчи, приводящие

к бродильным процессам в кишечнике и богатые пищевыми волокнами. Частота и объем питания определяются в зависимости от тяжести течения заболевания. При легких формах ротавирусного гастроэнтерита назначают питание, соответствующее возрасту. В течение первых двух суток от начала заболевания рекомендуется уменьшить суточный объем питания на 15–20% и увеличить кратность питания на 1–2 кормления. Недостающее количество пищи необходимо восполнять жидкостью. К второму-третьему дню болезни постепенно восстанавливается объем питания.

При среднетяжелых формах острого вирусного гастроэнтерита пищу дают в 6–8 приемов. В течение первых двух-трех дней рекомендуется уменьшить суточный объем питания на 20–30% с последующим полным восстановлением объема питания к четвертому-пятому дню болезни. При тяжелых формах острого вирусного гастроэнтерита можно пропустить одно кормление, затем перейти к дробному питанию (8–10 раз) с уменьшением суточного объема питания на 40–50%. Начиная с 3–4-го дня болезни объем пищи постепенно увеличивается, и к 6–8-му дню болезни восстанавливается объем пищи, соответствующий возрастным потребностям.

У детей раннего возраста диетические рекомендации зависят от характера вскармливания. При грудном вскармливании рекомендуется продолжить кормление грудным молоком с увеличением кратности кормления и уменьшением разового объема. При искусственном вскармливании организация питания ребенка зависит от степени тяжести заболевания. При легком течении заболевания целесообразно использовать смеси, которые ребенок получал до заболевания. Хороший терапевтический эффект оказывает включение в рацион ребенка кисломолочных смесей или смесей, содержащих пре- и пробиотики. Детям старше 1 года можно рекомендовать прием кисломолочных продуктов, разрешенных по возрасту. При среднетяжелом течении заболевания можно использовать низколактозные или безлактозные смеси, блюда прикорма должны быть безмолочные. При тяжелом течении острого вирусного гастроэнтерита рекомендуются безлактозные смеси, оправдано применение лечебных смесей на основе полного гидролиза белка, обогащенных нуклеотидами, цинком, среднецепочечными триглицеридами. У детей раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном (недостаточность питания, недоношенность, анемия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии) необходимо ввести в рацион питания специализированные смеси.

Продуктами выбора для детей старше 8 месяцев могут служить кисломолочные продукты ФрутоНяня:

- Биолакт, который содержит молочнокислые микроорганизмы *S. thermophilus* и La-5® (*Lactobacillus acidophilus*) 1×10^7 КОЕ, обогащенный инулином 1,5 г на 100 г готового продукта;
- детские йогурты, для приготовления которых используется содружество молочнокислых микроорганизмов *L. bulgaris* и *S. thermophilus*, обогащенные *Bifidobacterium* BB-12® 1×10^6 КОЕ и инулином 1,5 г на 100 г готового продукта;
- детские биотворожки ФрутоНяня, обогащенные *Bifidobacterium* BB-12® 1×10^6 КОЕ, изготовленные с использованием

¹ Приказ Минздрава России от 20 февраля 2013 г. № 799н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести», Приказ Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012 г. № 521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями».

метода ультрафильтрации, который позволяет сохранить сывороточные белки и способствует получению однородной, pastoобразной консистенции готового продукта.

Организация правильного питания у детей с острым гастроэнтеритом имеет важное значение не только в острую фазу заболевания с целью коррекции нутритивных нарушений, но и для профилактики функциональных нарушений ЖКТ, которые нередко возникают в постинфекционный период.

Данные систематического обзора (19 исследований) показали, что частота регистрации постинфекционной функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженной кишки (СРК) в популяций (включая детей) составила 10,0% (ФД, $n = 976$; ОГЭ, $n = 9737$) и 13,1% (СРК, $n = 1128$; ОГЭ, $n = 8624$) соответственно. Кроме того, установлено, что через один год после перенесенного острого гастроэнтерита частота постинфекционной ФД и СРК у взрослых составила 13,5% ($n = 380$; ОГЭ $n = 2807$), у детей – 38,9% ($n = 86$; ОГЭ, $n = 221$) [15]. Механизм развития данных нарушений некоторые авторы связывают с увеличением уровня тучных клеток или эозинофилов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что оказывает влияние на моторную активность ЖКТ. Авторами установлено, что при СРК в слизистой кишечника увеличивается содержание тучных клеток. Активированные тучные клетки, которые находятся в непосредственной близости от нейронов, также могут приводить к измененной висцеральной гиперчувствительности за счет высвобождения мощных медиаторов, таких как гистамин и триптаза [16]. А при функциональной диспепсии увеличивается количество эозинофилов, которые влияют на релаксационную способность желудка посредством секреции различных цитокинов и нейроактивных веществ [17–18].

Проведена оценка переносимости и эффективности продуктов прикорма ФрутоНяня (АО «ПРОГРЕСС») промышленного производства при острых кишечных инфек-

циях у детей» [19]. В исследование были включены 105 детей в возрасте от 6 до 18 месяцев ($12,3 \pm 0,37$ месяца) с диагнозом ОКИ, которые были госпитализированы в первые дни заболевания. Организация питания детей с ОКИ в острый период проводилась следующим образом: 30 детей получали питание из пищеблока и 75 детей получали продукты прикорма торговой марки ФрутоНяня в течение срока госпитализации (4–6 дней), а именно:

- 25 детей получали безмолочные густые каши ФрутоНяня с фруктами один раз в день на завтрак;
- 25 детей получали овощные пюре ФрутоНяня два раза в день на обед и ужин;
- 25 детей получали дополнительно к обычному рациону фруктовые пюре ФрутоНяня один раз в день, пюре – фруктовый салатик, пюре – ягодный салатик ФрутоНяня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследователи пришли к выводу, что продукты прикорма промышленного производства ТМ ФрутоНяня:

- хорошо переносятся в острую фазу среднетяжелых форм ОКИ;
- способствуют более быстрому восстановлению аппетита, помогают индивидуализировать режим питания пациента;
- приводят к быстрому восстановлению трофического статуса;
- профилируют длительное бактерио- или вирусовыделение.

Таким образом, организация питания ребенка во время острого гастроэнтерита может быть полезным инструментом профилактики формирования постинфекционной патологии желудочно-кишечного тракта. 

Поступила / Received 20.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 18.01.2020

Список литературы / References

- Thielman N.M., Guerrant R.L. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004;350(1):38–47. doi: 10.1056/NEJMc031534.
- Sherman P.M., Wine E. Emerging intestinal infections. *Gastroenterol Hepatol Ann Rev*. 2006;1:50–54.
- de Wit M.A., Koopmans M.P., Kortbeek L.M., van Leeuwen N.J., Vinjé J., van Duynhoven Y.T. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2001;33(3):280–288. doi: 10.1086/321875.
- Acute Gastroenteritis Guideline Team. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis in children age 2 months to 18 years. December 21, 2011. <http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidence-based-care/gastroenteritis/>. Accessed January 20, 2012
- Guarino A., Albano F., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;46:81–184. Available at: <http://www.espgan.org/fileadmin/>
- user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/ESPGHAN_ESPID_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_diarrhea_JPGN2008.pdf.
- Farthing M., Salam M., Lindberg G. et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):12–20. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662.
- The treatment of iarrhoea. *A manual for physicians and other senior health workers*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2005. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43209/9241593180.pdf?sequence=1>.
- Fortin J., Parent M.A. Dehydration scoring system for infants. *J Trop Pediatr Environ Child Health*. 1978;24(3):110–114. doi: 10.1093/tropej/24.3.110.
- Steiner M.J., DeWalt D.A., Byerley J.S. Is this child dehydrated? *JAMA*. 2004;291:2746–2754. doi: 10.1001/jama.291.22.2746
- Fonseca B.K., Holdgate A., Craig J.C. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(5):483–490. doi: 10.1001/archpedi.158.5.483.
- Kulichenko T.B., Bakradze M.D., Patrusheva Y.O. Острая инфекционная диарея у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(3):97–
103. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/925#>.
- Kulichenko T., Bakradze M., Patrusheva Y. Acute infectious diarrhea in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2009;6(3):97–103 (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/925#>.
- King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627948>.
- Walker-Smith J.A., Sandhu B.K., Isolauri E., et al. Guidelines prepared by the ESPGAN Working Group on Acute Diarrhoea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(5):619–620. doi: 10.1097/00005176-199705000-00024.
- Santosham M., Goepf J., Burns B., et al. Role of a soy-based lactose-free formula in the outpatient management of diarrhea. *Pediatrics*. 1991;87(5):619–622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020505>.
- Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious

- functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:177–188. doi: 10.1111/apt.13006.
16. Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2001;121(3):526–535. doi: 10.1053/gast.2001.27180.
 17. Talley NJ., Walker M.M., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb N., Hindley L.A. et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1175–1183. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.015.
 18. Kindt S., Tertycheny A., de Hertogh G., Geboes K., Tack J. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(8):832–856. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01299.x.
 19. Бехтерева М.К., Хорошева Т.С., Волохова О.А., Лукьянова А.М., Ныrkova О.И. Опыт использования продуктов прикорма промышленного изготовления в диетотерапии острых инфекционных диарей у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2013;11(6):16–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21124629>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; 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: zakharova-rmapo@yandex.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; Moscow State Budgetary Institution of Healthcare "Children's city clinical hospital named after Z.A. Bashlyayeva of the Moscow City Healthcare Department"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.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

Современный взгляд на этиопатогенез, клинические проявления и лечение пиодермий у детей

О.Б. Тамразова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-3261-6718, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Е.А. Шмелева¹, ORCID: 0000-0002-3004-6646, e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

А.К. Миронова², ORCID: 0000-0002-7864-5090, e-mail: lyona_85@mail.ru

Н.Ф. Дубовец², ORCID: 0000-0003-3278-4797, e-mail: skorpionka_n@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Гнойничковое заболевание кожи, вызываемое гноеродными бактериями, – золотистым стафилококком и пиогенным стрептококком – пиодермия, относится к группе заболеваний междисциплинарного характера, т. к. встречается в практике врачей-терапевтов, инфекционистов, педиатров, хирургов и др. Пиодермии являются одним из наиболее распространенных дерматозов в России и за рубежом и составляют от 17 до 43% в общей структуре кожной патологии. Изменение реактивности макроорганизма, патогенность микроорганизмов и неблагоприятное влияние внешней среды определяют патогенетические механизмы развития пиодермий. В данной статье подробно рассмотрен каждый из перечисленных факторов развития инфекционного процесса на коже, клинические формы и осложнения. Наиболее часто в практике врача-педиатра встречаются пиодермии, вызванные *S. aureus*. На сегодняшний день клиническая картина стафилодермий у детей очень разнообразна и включает в себя как локализованные и распространенные формы, а также может характеризоваться генерализованным течением, угрожающим жизни пациента. Наиболее опасными формами пиодермий в педиатрической практике являются эксфолиативный дерматит Риттера и стафилококковый синдром обожженной кожи. В данной статье описаны общие принципы диагностики и лечения пиодермий. Акцент сделан на описании антибактериальной терапии в условиях непрерывного роста антибиотикорезистентности. Учитывая высокую распространенность заболевания среди детского населения, подробно рассмотрены возрастные особенности и варианты течения гнойничковых заболеваний у данной группы пациентов.

Ключевые слова: пиодермии, *S. aureus*, MRSA, дети, фузидовая кислота

Для цитирования: Тамразова О.Б., Шмелева Е.А., Миронова А.К., Дубовец Н.Ф. Современный взгляд на этиопатогенез, клинические проявления и лечение пиодермий у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):118-129. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-118-129.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current views on etiopathogenesis, clinical manifestations and treatment of pyodermas in children

Ol'ga B. Tamrazova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-3261-6718, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Evgeniya A. Shmeleva¹, ORCID: 0000-0002-3004-6646, e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Alena K. Mironova², ORCID: 0000-0002-7864-5090, e-mail: lyona_85@mail.ru

Nataliya F. Dubovets², ORCID: 0000-0003-3278-4797, e-mail: skorpionka_n@mail.ru

¹ People's Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Pyoderma – a pustular skin disease caused by pyogenic bacteria, – golden staphylococcus and pyogenic streptococcus [1], belongs to the group of diseases of interdisciplinary character, because it is found in the practice of therapists, infectious disease specialists, pediatricians, surgeons, and others. [2]. Pyodermas are one of the most widespread dermatoses in Russia and abroad, accounting for 17 to 43% of the total structure of skin pathology [3]. Changes in macroorganism reactivity, pathogenicity of microorganisms and unfavorable influence of environment determine pathogenetic mechanisms of pyodermas development. In this article, each of the listed factors for the development of the skin infection process, clinical forms and complications are considered in detail. Pyodermas caused by *S. aureus* are the most frequently encountered in the practice of a pediatrician. To date, the clinical picture of staphylococcal pyoderma in children is very diverse and includes both localized and widespread forms, and may be characterized by a generalized flow threatening the life of the patient. The most dangerous forms of pyodermas in pediatric practice are Ritter's exfoliating dermatitis and Staphylococcal scalded skin syndrome. This article describes the general principles of diagnosis and treatment of pyodermas. Emphasis is placed on the description of antibacterial therapy under conditions of continuous growth of antibiotic resistance. Taking into account the high prevalence of the disease among children, the age features and variants of the course of pustular diseases in this group of patients are analyzed in detail.

Keywords: pyodermas, *S. aureus*, MRSA, children, fusidic acid

For citation: Tamrazova O.B., Shmeleva E.A., Mironova A.K., Dubovets N.F. Modern view on etiopathogenesis, clinical manifestations and treatment of pyodermas in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):118-129. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-118-129.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пиодермия (*греч.* *pyon* – гной, *derma* – кожа) – это гнойничковое заболевание кожи, вызываемое гноеродными бактериями. Чаще всего возбудителями выступают стафилококки и стрептококки, однако при выраженном снижении защитных свойств кожи, ввиду самых разных сопутствующих состояний, причиной развития пиодермии может стать и условно-патогенная флора. В настоящее время наиболее частым возбудителем пиодермий является *S. aureus* [1].

Пиодермии характеризуются многообразием клинических форм, в основе которых лежит гнойное воспаление кожи, ее придатков и подкожной жировой клетчатки. В некоторых случаях инфекционный процесс носит распространенный характер, угрожающий септициемией, развитием гломерулонефрита и полиорганной недостаточности (например, синдромы стафилококкового и стрептококкового токсического шока) [1].

Пиодермии относятся к группе заболеваний междисциплинарного характера, т. к. встречаются в практике врачей-терапевтов, инфекционистов, педиатров, хирургов и др. В РФ количество госпитализаций с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей в отделения гнойной хирургии достигает до 700 тыс. в год [2].

Значительная распространенность, высокий уровень заболеваемости, рост антибиотикорезистентности, склонность к торпидному, рецидивирующему течению, потеря трудоспособности, увеличение сроков и стоимости лечения, несовершенство применяемых методов лечения позволяют отнести пиодермию к важным медико-социальным проблемам современной дерматологии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пиодермии являются одними из наиболее распространенных дерматозов в России и за рубежом и составляют от 17 до 43% в общей структуре кожной патологии [3]. Самая высокая частота встречаемости отмечается в бедных странах с жарким климатом, реже – среди бедных слоев населения развитых стран и в организованных детских коллективах. Такая закономерность связана с плохой гигиеной, скученностью, недостаточным эпидемиологическим надзором и отсутствием адекватной антибактериальной терапии [4, 5].

Наиболее часто пиодермиями страдают дети [6]. Заболеваемость пиодермиями среди детей составляет 25–60% от общего числа всех дерматозов. Пик приходится на период от 2 до 5 лет. На 2015 г. распространенность пиодермий в мире для детского возраста составляла 12,3% (162 млн детей). В РФ наиболее часто пиодермии регистрируются в конце лета и начале осени.

В связи с появлением в 1990-х гг. CA-MRSA-штаммов (*Community-acquired Meticillin-resistant staphylococcus aureus*) количество стафилодермий среди молодого здорового населения развитых стран стало расти, пик заболеваемости приходится на 2005–2010 гг. Усиление эпид-

надзора привело к снижению частоты встречаемости в последующие годы. На данный момент нет достоверных статистических данных о заболеваемости стафилодермиями в неиндустриальных странах, однако бактериемия, ассоциированная с MRSA, наблюдается значительно реже, чем в развитых странах. Данные особенности течения пиодермий могут быть объяснены низким уровнем медицинской помощи в развивающихся странах и, соответственно, медленным распространением MRSA-штаммов, а также неполной базой данных заболеваемости населения [6].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Взаимодействие патогенных микроорганизмов и макроорганизма далеко не всегда приводит к возникновению инфекционного процесса. Совокупность таких факторов, как воздействие окружающей среды, состояние макроорганизма и вирулентность микроорганизмов, будут определять развитие пиодермии.

1. Окружающая среда

К факторам внешней среды, предрасполагающим к инфекционному процессу, относят:

- нарушение санитарно-гигиенических норм. В исследованиях было отмечено, что регулярное мытье рук мылом тех лиц, которые ухаживают за детьми, значительно уменьшило вероятность заражения детей такими инфекционными заболеваниями, как пневмония, диарея и пиодермия (частота развития импетиго снизилась на 34%) [7];
- температуру воздуха и влажность:
 - при высокой температуре и влажности происходит мацерация кожи, расширение устьев потовых желез и сосудов кожи, что приводит к гематогенной диссеминации инфекции,
 - при низких температурах, наоборот, наблюдается спазм сосудов, в результате чего снижается скорость обмена веществ в коже, отмечается сухость рогового слоя и образование микротрещин;
- нарушение целостности кожного покрова:
 - травмы и микротравмы (уколы, ссадины, укусы, порезы и т.д.),
 - зудящие дерматозы (атопический дерматит (АД), чесотка и т.д.).

2. Микроорганизмы

Кожа человека населена огромным количеством микроорганизмов, которые составляют ее микробиоту. В среднем с кожи здорового человека и ее придатков может быть выделено более 2300 бактериальных, 400 вирусных, около 400 грибных и примерно 70 архейных геномов [8]. Большую часть бактерий составляют аэробные дифтероиды (*Corynebacterium spp.*), анаэробные дифтероиды (*Propionibacterium spp.*) и коагулазоотрицательные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*). Состав микробиома кожи зависит от ряда таких факторов, как возраст, пол, раса, климат, профессия, гигиена, наличие хронических соматических заболеваний [9].

Все микроорганизмы, населяющие поверхность кожи, принято условно делить на несколько групп: комменсалы, условно-патогенная и патогенная флора. Большинство микроорганизмов относится к комменсалам (сапрофитам) и нередко описывается в рамках «здорового микробиома кожи». Взаимодействие таких микроорганизмов с хозяином (человеком) описывается как симбиоз, или мутуализм. К данной группе относятся *S. epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.* и т.д. Условно-патогенные микроорганизмы (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Candida albicans* и т.д.) вступают с организмом человека в одних случаях в отношения комменсализма, в других – в конкурентные отношения, нередко приводя к развитию заболевания. Патогенные микроорганизмы синтезируют факторы вирулентности, вызывая тем самым развитие инфекционного процесса. Нормальная микрофлора кожи (сапрофитные и условно-патогенные бактерии) препятствуют колонизации и размножению патогенных микроорганизмов путем активации местного иммунитета кожи и синтеза противомикробных пептидов.

Ведущую роль в развитии пиодермии играет проникновение в кожные покровы патогенной флоры: пиогенного стрептококка и золотистого стафилококка.

Стрептококки

Важное место в микробиоме кожи отводится бактериям рода *Streptococcus*. В зависимости от антигенной структуры клеточной стенки принято выделять 20 групп от А до W по Лендсфилду [10]. Различные виды стрептококков могут быть как комменсалами, условно-патогенными, так и патогенными микроорганизмами для человека.

К наиболее вирулентным относятся стрептококки группы А (*Strep. pyogenes*), патогенные свойства которых реализуются за счет присутствия М-белка, обладающего антифагоцитарной активностью. Другие группы стрептококков, выделенные с кожи, являются комменсалами или условно-патогенными видами, которые колонизируют кожу при вторичном инфицировании. Помимо М-белка, пиогенные стрептококки синтезируют экзотоксины (лейкоцидин, стрептолизины, некротоксины, летальный и эритрогенные токсины) и ферменты (стрептогиалуронидаза, фибринолизин, протеиназа), что объясняет экссудативно-серозный характер воспаления при стрептодермиях. На видимо здоровой коже пациента стрептококки группы А могут высеваться примерно за 10 дней до развития клинической картины, а на слизистой оболочке ротовой полости через 2–3 недели от первых высыпаний на коже [1]. Существуют штаммы стрептококков группы А, которые поражают кожу, но не вызывают развития инфекционного процесса в ротоглотке, и наоборот. После перенесенной стрептококковой пиодермии примерно в 5% случаев наблюдается развитие таких осложнений, как острый постстрептококковый гломерулонефрит, ревматическая лихорадка, узловатая эритема. В отличие от стафилококков, стрептококки высокочувствительны к антибиотикам группы пенициллинов [11, 12].

Стафилококки

Так же как и род стрептококков, бактерии рода *Staphylococcus* могут по-разному взаимодействовать с человеком. К комменсальным бактериям кожного покрова,

которые являются основой «здорового микробиома», относят коагулазоотрицательные стафилококки. Наиболее распространены на коже штаммы *S. epidermidis*, в меньшем количестве – другие сапрофиты: *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. warneri* и др. Антагонистом патогенного стафилококка является *S. epidermidis*, который продуцирует ряд антимикробных пептидов (растворимые в феноле модулины (PSMs) и бактериоцины), которые могут непосредственно предотвращать колонизацию кожных патогенов, включая стрептококки группы А и *S. aureus*, а также усиливать иммунную реакцию организма через Toll-like-рецепторы (TLR), сохраняя свою собственную колонизацию [13].

Наиболее значимым представителем патогенной микрофлоры является *S. aureus* – коагулазоположительный стафилококк, распространение которого ассоциировано с развитием плевропульмональных инфекций, инфекционным эндокардитом, остеоартикулярными инфекциями, а также инфекциями кожи и мягких тканей.

Примерно 30% населения Земли являются постоянными бессимптомными носителями *S. aureus*, который можно выделить со слизистой оболочки носовой полости. По мнению некоторых исследователей, данный возбудитель относится к разряду условно-патогенных микроорганизмов, агрессивные свойства которого проявляются при определенных условиях [14]. Колонизация *S. aureus* происходит за счет белков-адгезинов (железерегулируемого поверхностного детерминанта А (IsdA) и фактора агглютинации В (ClfB)), которые располагаются на поверхности клеточной стенки бактерии. Данные белки-адгезины связываются с лорикрином и цитокератином-10 – структурными эпидермальными белками, которые в большом количестве синтезируются кератиноцитами слизистой оболочки носовой полости [15]. Факторами риска, предрасполагающими к бактерионосительству *S. aureus*, являются: мужской пол, частый прием антибиотиков, госпитализации в стационарные отделения, профессиональная деятельность (медицинские работники, фермеры, ветеринары), наличие хронических заболеваний [14]. В исследованиях было отмечено, что бактерионосительство золотистого стафилококка в передних носовых ходах значительно чаще отмечается у пациентов с пиодермиями и составляет около 62% [16].

Также *S. aureus* у видимо здоровых людей высевается с гладкой кожи области промежности в 20% случаев, в 5–10% обнаруживается в подмышечных впадинах и межпальцевых промежутках [17]. При наличии атопического дерматита (АД) на коже у пациентов с данным дерматозом золотистый стафилококк выявляется в 90% случаев [18–20].

Установлено, что слизистая оболочка носовой полости является первичным местом колонизации, откуда позже может произойти расселение микроорганизма на другие анатомические области. Механизмы колонизации в случаях с АД до конца не изучены. Важную роль исследователи отводят снижению pH кожи, высокому уровню провоспалительных цитокинов, негативно влияющих на синтез антимикробных пептидов, повышенному уровню фибронектина в роговом слое, являющимся лигандом для фибронектин-связывающего белка *S. aureus*. Наличие

S. aureus при АД также препятствует восстановлению кожного барьера путем секреции факторов вирулентности (цитолизина, Panton-Valentine лейкоцидин (PVL) и др.) и образования биопленки, которая представляет собой микробное сообщество, заключенное во внеклеточное полимерное вещество. Биопленка повышает устойчивость микроорганизмов к факторам защиты макроорганизма и к антимикробным препаратам, тем самым замедляя заживление кожных ран.

Таким образом, при АД формируется порочный круг: ксероз и воспалительные проявления способствуют колонизации золотистого стафилококка, а сдвиг микробиоты приводит к обострению АД и коррелирует с тяжестью дерматоза. В ремиссии соотношение микроорганизмов кожи восстанавливается [21].

Приобретение патогенных свойств ранее неагрессивного *S. aureus*, скорее всего, определяется состоянием макроорганизма, т. к. способность синтезировать факторы вирулентности (коагулазу, лейкоцидин, суперантигены и т.д.) одинакова у *S. aureus*, выделенной из очага поражения и из очага бактерионосительства [1].

Отличительной особенностью *S. aureus*, которая почти не встречается у других патогенов, является его способность синтезировать суперантигены. В отличие от обычных антигенов, которые подвергаются процессингу внутри антигенпредставляющих клеток (АПК), суперантигены напрямую связываются с главным комплексом гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) II класса АПК и варибельным участком b-цепи Т-клеточных рецепторов, стимулируя неспецифическую поликлональную активацию Т-лимфоцитов и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) [22]. Различные виды стафилококков способны продуцировать разные суперантигены, что будет обуславливать и различную клиническую картину стафилодермии. Так, способность вырабатывать эксфолиатин А ассоциирована с развитием буллезного импетиго, а синтез эксфолиатина В является причиной развития у детей младшего возраста синдрома стафилококковой обожженной кожи (SSSS), а у новорожденных – эксфолиативного дерматита Риттера и эпидемической пузырчатки. Эксфолиатины гидрализуют десмоглеин-1, приводя к расслоению эпидермиса с образованием вялых пузырей [23].

Способность *S. aureus* приобретать резистентность к антибиотикам и антисептикам стало одной из глобальных проблем ВОЗ. В 1961 г. впервые был описан резистентный к метициллину штамм MRSA (*Meticillin-resistant staphylococcus aureus*), ассоциированный с внутрибольничными инфекциями [24]. На генетическом уровне метициллин-резистентность стафилококка связана с наличием т.н. тес-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты (*Staphylococcal Chromosomal Cassette* – SCC). На сегодняшний день выделяют 3 группы MRSA [25].

1-я группа: *Hospital-associated MRSA* (HA-MRSA), является нозокомиальным штаммом, поражающим иммуносупрессивных пациентов, длительно пребывающих в больнице. Данный штамм обладает мультирезистентностью ко многим антибиотикам, помимо пенициллинов. Антибио-

тиком выбора при выявлении возбудителей из данной группы является ванкомицин, однако зарегистрированы устойчивые и к нему штаммы *S. aureus* (VRSA). Антибиотики 2-й линии: линезолид, рифампин, сульфаметоксазол или триметоприм.

2-я группа: CA-MRSA-штаммы (*community-acquired MRSA*), ассоциированные с коллективами, которые впервые были зарегистрированы в 1990-х гг. Появление данных штаммов связывают с частым назначением фторхинолонов при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей, а также с массовым вакцинированием против *Strept. pneumoniae*. CA-MRSA в сравнении с HA-MRSA обладает более узким диапазоном антибиотикорезистентности (нечувствительны только к β -лактамам и эритромицину) и более высокой вирулентностью, поэтому CA-MRSA поражает здоровых молодых людей с развитием инфекции кожи и мягких тканей (в 90% случаев).

3-я группа: LA-MRSA (*Livestock-associated MRSA*) впервые был выделен в 1972 г. от коровы, а в 2005 г. в Голландии были зарегистрированы вспышки инфекций среди свиноводов. Данная группа резистентна к пенициллинам, макролидам и линкозамидам [26].

В исследованиях было отмечено, что стафилококки, сохранившие чувствительность к пенициллинам, MSSA (*Methicillin-sensitive S. aureus*) и MRSA являются антагонистами и конкурируют за колонизацию на слизистой оболочке носа [25, 27]. Основным общепризнанным фактором риска формирования MRSA-инфекции является бактерионосительство *S. aureus*.

3. Состояние макроорганизма

Морфофункциональные особенности кожи человека составляют систему барьеров, предназначенную для защиты организма от факторов внешней среды и проникновения чужеродных агентов [18–20]. Естественные механизмы, защищающие кожные покровы от проникновения патогенов, обладают следующими характеристиками:

- Непроницаемость неповрежденного рогового слоя для микроорганизмов за счет плотного прилегания роговых пластинок друг к другу.
- Отшелушивание клеток рогового слоя, с которыми удаляется большое количество микроорганизмов.
- Отрицательный заряд кератиноцитов, который обеспечивает отторжение отрицательно заряженных бактерий.
- Кислая среда (pH $\approx$ 5,5) на поверхности кожи, образованная смесью кожного сала и пота, препятствует колонизации и размножению патогенных микробов.
- Синтез кератиноцитами таких антимикробных пептидов, как кателицидин, α - и β -дефензин, лактоферрин, субстанции Р, перфорин, RANTES, лизоцим, дермицидин, РНК-аза-7, CXCL9, хромогранин В и др.
- Нормальная микрофлора кожи оказывает антибиотические и антагонистические свойства на патогенную микрофлору.
- Иммунные защитные механизмы кожи осуществляются с помощью клеток Лангерганса и Гринштейна в эпидермисе; базофилами, тканевыми макрофагами, Т-лимфоцитами – в дерме.

К снижению сопротивляемости макроорганизма могут привести следующие факторы:

- хронические заболевания внутренних органов: эндокринопатии (метаболический синдром, сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга), гиповитаминозы, заболевания ЖКТ, периферическая сосудистая недостаточность и т.д. [28];
- длительные хронические интоксикации (курение, алкоголизм, наркомания, профессиональные вредности, дисбактериоз и др.);
- хронические инфекционные заболевания: тонзиллит, кариес, инфекции урогенитального тракта;
- врожденный или приобретенный иммунодефицит (первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания и др.);
- длительный нерациональный прием антибактериальных средств (приводит к нарушению биоценоза кожи) и кортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов (приводит к снижению иммунологических защитных механизмов в коже);
- возрастные особенности пациентов: детский и пожилой возраст [12, 29].

Наиболее уязвимым для развития гнойничковых заболеваний кожи является ранний детский возраст. При рождении кожа младенца лишена микробного разнообразия, поэтому биоценоз кожных покровов, особенно в грудном возрасте, будет напрямую зависеть от здоровья кожи взрослых, ухаживающих за ребенком. Например, если у матери (или других близких родственников) имеются даже незначительные проявления пиодермии (остеофолликулиты, импетиго), при тесном телесном контакте с малышом вероятность заражения ребенка оценивается как крайне высокая. Помимо этого, у новорожденных детей имеются дополнительные «ворота» для инфекции: пупочная ранка и состояние после циркумцизии, за которыми требуется тщательный уход. Далее, в процессе взросления детей доминирующими факторами, предрасполагающими к развитию инфекционного процесса, становятся несоблюдение санитарно-гигиенических норм в детских коллективах и высокий уровень травматизации, связанный с повышенной активностью ребенка.

Таким образом, в развитии пиодермий большую роль играют изменение реактивности макроорганизма, патогенность микроорганизмов и неблагоприятное влияние внешней среды. Понимание этиопатогенеза пиодермии должно стать определяющим для врача в выборе тактики лечения, одной из целей которого является предупреждение развития рецидивов. Так, например, в развитии острой пиодермии наибольшее значение имеет вирулентность кокковой флоры и раздражающие факторы внешней среды. Как правило, такие пиодермии контагиозны, особенно для детей.

У пациентов с хроническими рецидивирующими пиодермиями важное значение имеет ослабление защитных свойств организма, а также смешанная флора (условно-патогенные микроорганизмы и MRSA). Вероятность заражения другого человека здесь значительно ниже, однако лечение требует, помимо антибиотикотерапии, коррекции фонового заболевания. В случаях вторичного инфицирования измененной кожи к основному патогенетиче-

скому фактору относится нарушение целостности кожного барьера, что является входными воротами для инфекции. Причинами могут быть зудящие дерматозы (АД, экзема), паразитарные заболевания кожи (чесотка, педикулез), а также условия, при которых подавляются местные иммунные защитные механизмы (например, длительное использование топических глюкокортикостероидов или ингибиторов кальциневрина) (табл.) [30].

- **Таблица.** Особенности течения различных форм пиодермий
- **Table.** Features of the flow of different forms of pyodermas

Острые распространенные пиодермии	Патогенность возбудителя Внешние факторы	Высококонтагиозны
Хронические глубокие пиодермии	MRSA-штаммы, смешанная «госпитальная флора» Соматические заболевания, иммунодефицит	Не контагиозны
Вторичные пиодермии	Нарушение целостности кожи Снижение защитных сил	Не контагиозны

КЛАССИФИКАЦИЯ ПИОДЕРМИЙ

На данный момент нет единой признанной классификации пиодермий. По этиологическому фактору выделяют стафилококковые (стафилодермии), стрептококковые (стрептодермии) и смешанные (стрептостафилодермии) пиодермии. По глубине поражения – поверхностные и глубокие пиодермии. По времени появления – первичные, возникшие на неизменной коже, и вторичные, являющиеся осложнением другого дерматоза. По длительности течения – острые и хронические пиодермии.

По клинко-морфологической картине:

- поверхностная плоская пустула (импетиго):
 - буллезное импетиго (эпидемическая пузырчатка новорожденных, эксфолиативный синдром Риттера, собственно буллезное импетиго),
 - небуллезное импетиго (заеда, простой лишай, интертригинозное импетиго, паронихий);
- фолликулярная коническая пустула (остеофолликулит, фолликулит, фурункул, карбункул);
- глубокая плоская пустула (эктима);
- воспаление потовых желез (гидраденит, везикулопустулез, псевдофурункулез Фингера);
- лифангоиты (рожа, болезнь кошачьих царапин);
- шанкриформная язва, флегмона, абсцессы, некротические фасциты и др. [12].

Наиболее часто в клинике применяют классификацию, основанную на этиологическом принципе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЧАСТО ВСТРЕЧАЕМЫХ ПИОДЕРМИЙ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Стафилодермии

Стафилодермии могут протекать по типу небуллезного и буллезного импетиго. В первом случае поражаются придатки кожи (волосные фолликулы, апокриновые и эккри-

новые потовые железы). Первичным морфологическим элементом в таких случаях является фолликулярная пустула конической формы, в центре которой – полость, заполненная гноем. Классическими проявлениями небуллезных форм стафилодермий являются: остеофолликулит, фолликулит, фурункул, карбункул. У детей раннего возраста наблюдаются потница и везикулопустулез, а также псевдофурункулез Фингера.

■ **Остеофолликулит** – поверхностная пустула устья волосяного фолликула, пронизанная волосом, диаметром 1–3 мм. Характеризуется гнойным содержимым, напряженной крышкой, эритематозным венчиком вокруг (рис. 1).

■ **Фолликулит** – гнойное воспаление фолликула волоса, как правило, развивается из остеофолликулита при распространении инфекции в нижние слои кожи (рис. 1, 2).

■ **Фурункул** – гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула и окружающей его подкожно-жировой клетчатки. Часто развивается остро, как глубокий фолликулит с обширным перифолликулярным инфильтратом (рис. 3).

■ **Карбункул** – скопление фурункулов, объединенных общим инфильтратом.

■ **Везикулопустулез** – гнойное воспаление мерокриновых потовых желез с образованием везикул и пустул, окруженных венчиком гиперемии.

● **Рисунок 1.** Множественные фолликулиты и остеофолликулиты спины

● **Figure 1.** Multiple folliculitis and back osteofolliculitis



● **Рисунок 2.** Множественные островоспалительные фолликулиты бедра

● **Figure 2.** Multiple acute-inflammatory femoral folliculitis



■ **Псевдофурункулез Фингера** – глубокое поражение мерокриновых потовых желез. Характерно образование синюшно-красных узелков или узлов, которые вскрываются с выделением желто-зеленого гноя.

Для буллезного импетиго характерно образование вялых пузырей с тонкой крышкой, окруженных венчиком гиперемии, заполненных серозным или серозно-гнойным содержимым. Пузыри увеличиваются в диаметре, разрываются, при этом обнажаются эрозии с гладкой, блестящей поверхностью, по краям которых остатки отслоившихся поверхностных слоев эпидермиса. Эрозии могут сливаться между собой, приобретая полигональные очертания. Типичная локализация – в местах трения, т. е. в крупных складках (подмышечных впадинах, паховых складках, на шее), в местах соприкосновения с подгузником, также возможно поражение кожи любой анатомической области. Буллезное импетиго, как правило, наблюдается в детском возрасте [1, 12]. Клинически протекает по типу собственно буллезного импетиго, эпидемической пузырчатки новорожденных, эксфолиативного дерматита

● **Рисунок 3.** Фурункул внутреннего края века

● **Figure 3.** Furuncle of the inner edge of the eyelid



● **Рисунок 4.** Распространенное буллезное импетиго стафилококкового генеза

● **Figure 4.** Common bullous impetigo of staphylococcal genesis



● **Рисунок 5.** Буллезное импетиго стафилококкового генеза

● **Figure 5.** Bullous impetigo of staphylococcal genesis



Риттера/стафилококкового синдрома обожженной кожи (SSSS) (рис. 4, 5). В последнем случае заболеванию предшествует локальное инфекционное воспаление конъюнктивы, кожи носа, пупка или периоральной области, реже пневмония, эндокардит или артрит.

■ **Эпидемическая пузырчатка новорожденных** – распространенное поражение гладкой кожи, возникающее в первую неделю жизни. Характерно образование множества вялых пузырей вокруг пупка, на ягодицах, бедрах и других участках тела (редко на ладонях и подошвах). Пузыри разрываются, оголяя гладкие, блестящие эрозии, для которых не характерно ссыхание корок на поверхности.

■ **Экфолиативный дерматит новорожденных Риттера** – поверхностное распространенное поражение гладкой кожи новорожденных, начинающееся с отека эритемы вокруг рта или пупочной ранки, откуда процесс распространяется на крупные складки и другие участки тела (рис. 6).

■ **Стафилококковый синдром обожженной кожи (SSSS)** – состояние, клинически напоминающий экфолиативный дерматит новорожденных Риттера. Однако SSSS поражает детей в более взрослом возрасте (рис. 7).

● **Рисунок 6.** Экфолиативный дерматит Риттера у новорожденного ребенка

● **Figure 6.** Ritter's exfoliating dermatitis in a newborn baby.



● **Рисунок 7.** Стафилококковый синдром обожженной кожи у ребенка 8 месяцев

● **Figure 7.** Staphylococcal scalded skin syndrome in a child aged 8 months.



S. aureus самостоятельно или совместно с *Strep. pyogenes* может стать причиной вторичной пиодермии (рис. 8). Как правило, проникновение микроорганизмов происходит в результате эксфолиаций при таких состояниях, как АД, контактный дерматит, укусы насекомых, педикулез и т.д. [1]. Поверхностные вторичные пиодермии характеризуются эритематозно-сквамозными высыпаниями, усилением мокнутия, появлением серозно-гнойных корок, усилением зуда в очагах дерматоза. Очаг имеет округлые/овальные очертания и четкие границы.

● **Рисунок 8.** Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, осложненный вторичным буллезным импетиго (пиодермией)

● **Figure 8.** Atopic dermatitis, erythematous-squamous form with lichenization, complicated by secondary bullous impetigo (pyoderma)



Б. Стрептодермии

Стрептодермии поражают гладкую кожу, чаще всего вокруг естественных отверстий (вокруг рта и носа). Первичный морфологический элемент – фликтена – поверхностная эпидермальная пустула, наполненная серозно-гнойным содержимым, склонная к периферическому росту. Дряблая крышка быстро вскрывается, содержимое высыхает с образованием медовой, соломенно-желтой корочки.

Strep. pyogenes обладает выраженным инвазивным потенциалом: поражает эпидермис, дерму и подкожно-жировую клетчатку с развитием импетиго, эктимы или целлюлита соответственно. Воспалительный процесс на коже могут сопровождать местный обширный отек, общая интоксикация и лимфаденопатия (например, рожистое воспаление).

К классическим проявлениям стрептодермии относят стрептококковое импетиго, щелевидное импетиго, сухую стрептодермию, вульгарную эктиму, рожистое воспаление, диффузную стрептодермию.

■ **Стрептококковое импетиго** – классическая стрептодермия со всеми характерными для нее признаками.

■ **Щелевидное импетиго** – стрептодермия углов рта. Предрасполагающими факторами являются облизывание губ и затрудненное носовое дыхание (рис. 9).

● **Рисунок 9.** Щелевидное импетиго стрептококкового генеза



■ **Простой лишай** – стрептодермия, вызванная неконтагиозными штаммами. Ксероз кожи является предрасполагающим фактором для развития инфекционного процесса в роговом слое (рис. 10).

● **Рисунок 10.** Сухая стрептодермия

● **Figure 10.** Dry streptoderma



■ **Диффузная стрептодермия** – стрептодермия, поражающая взрослых. Характерно предшествующее снижение барьерной функции кожи (травматизация, нарушение трофики), преимущественно в области голеней.

■ **Рожистое воспаление** – глубокая стрептодермия, поражающая кожу и подкожную жировую клетчатку с развитием системных воспалительных реакций.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы

Комплексный подход к терапии пиодермий включает соблюдение гигиенического режима, использование наружных средств и при необходимости системных. Как правило, лечение пиодермий проводят в амбулаторных условиях. Исключениями являются распространенные

или глубокие формы, а также состояния, при которых наблюдается системная реакция организма (лимфаденопатия, лихорадка). С целью предупреждения распространения процесса по всему телу при локальных формах пиодермии рекомендуется ограничить контакт с водой, а при распространенном процессе – запретить мытье до отхождения с элементов корочек и полной эпителизации очагов поражения [31].

На сегодняшний день препаратами базисной терапии пиодермий являются антибактериальные препараты, возможно их наружное и системное применение. Назначение антибиотиков требует исследования посева отделяемого из очага инфекции на микрофлору с определением чувствительности к препаратам. Следует помнить, что для системной и местной терапии должны быть выбраны антибиотики из различных групп. Данные меры направлены на снижение рисков развития антибиотикорезистентности.

Помимо антибиотикотерапии, к методам общего лечения относятся иммунотерапия (стафилококковый анатоксин, бактериофаги, иммуностимуляторы), витаминотерапия, физиотерапия и т.д., к наружным средствам – антисептические растворы, дегти и дегтеподобные средства, протеолитические ферменты, препараты серебра и т.д. [12].

Системная антибиотикотерапия

Системные антимикробные препараты показаны при значительной распространенности пиодермии (поражено более 3 участков тела, диаметр высыпаний более 5 см, количество элементов более 5), наличии синдрома интоксикации (чувство недомогания, лихорадка), регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангоит), хроническом рецидивирующем процессе, локализации глубоких форм пиодермий на голове [1, 12, 31]. Как правило, лечение проводят в течение 7 дней. Если не достигнуто полное клиническое выздоровление, то возможно увеличить длительность приема антибиотика при доказанной чувствительности бактерии к данному препарату [33].

При выборе антибиотика необходимо отдать предпочтение препаратам, активным в отношении стафилококков и стрептококков и нечувствительным к действию пенициллина. Под данные критерии попадают амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой и цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефадроксил) [1].

При подозрении на MRSA-инфекцию лечение стоит начать с одного из препаратов выбора: клиндамицина, триметоприм-сульфаметоксазола, тетрациклинов (доксциклин, миноциклин), линезолида. Ввиду таких побочных явлений, как гепатотоксичность, повышение внутричерепного давления, замедление образования костной ткани, разрушение зубной эмали, детям до 8 лет противопоказано применение тетрациклинов. Клиндамицин стоит назначать пациентам при наличии аллергии на б-лактамы, при неэффективности других антибиотиков, а также при доказанной чувствительности к препарату при наличии резистентности к остальным антибиотикам. Ограничение применения связано с повышенным риском развития псевдомембранозного колита [1, 33].

Местное лечение

Антисептические средства, рекомендуемые для терапии пациентов с пиодермиями: перекись водорода, повидон-йод и раствор хлоргексидина. У детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, нередко применяется гипохлорит натрия в низких концентрациях. Данный антисептик добавляют в ванну с целью уменьшения колонизации *S. aureus* [34].

Топические антибиотики. Показанием к проведению только местной антибиотикотерапии является наличие локализованных форм пиодермии:

- при поражении не более 3 участков тела, а размер высыпаний составляет до 5 см в диаметре [35–39];
- при отсутствии системных проявлений: лихорадки, регионарного лимфаденита, лейкоцитоза в крови.

Современными эффективными наружными антибактериальными средствами для терапии пиодермий являются Фузидиевая кислота, мупироцин, комбинация неомицина и бацитрацина, а также новый топический препарат ретапамулин, который пока не зарегистрирован в РФ [1, 40].

Фузидовая кислота наиболее часто применяется при пиодермиях стафилококкового генеза и является одним из препаратов первой линии для лечения импетиго [32].

Фузидовая кислота относится к группе фузидинов (полученных из гриба *Fusidium coccineum*) – антимикробных соединений, которые действуют как ингибиторы синтеза белка в бактериальной клетке. Блокируя элонгацию фактора G, они предотвращают его связывание с рибосомами и гуанозинтрифосфатом, что прерывает высвобождение энергии, необходимой для синтеза белка, и приводит к гибели бактериальной клетки. Фузидовая кислота эффективна главным образом в отношении грамположительных кокков: *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Данными свойствами во многом и обусловлено активное применение фузидовой кислоты в терапии инфекций кожи и мягких тканей [41]. Оказывает бактериостатическое действие.

Фузидовая кислота активна *in vitro* против золотистого стафилококка, большинства коагулазопозитивных стафилококков, бета-гемолитических стрептококков, видов *Corynebacterium* и большинства видов клостридий. Фузидовая кислота не влияет на рост культуры энтерококков и большинства грамотрицательных бактерий (за исключением *Neisseria*, *Moraxella*, *Legionella pneumophila* и *Bacteroides fragilis*).

Одним из важных клинических преимуществ фузидовой кислоты в терапии пиодермий является ее активность против MRSA. Штаммы стафилококков, резистентные к пенициллину или другим антибиотикам, чувствительны к Фузидину. В концентрации 0,03–0,12 мкг/мл ингибирует почти все штаммы *Staphylococcus aureus* [42–44].

Важным преимуществом фузидовой кислоты в терапии различных форм пиодермий (как поверхностных, так и глубоких) является ее способность глубоко проникать в кожные покровы за счет, с одной стороны, относительно небольшого размера молекулы, а с другой стороны, высокой липофильности, которая дает возможность антибиотика быстро распространяться по богатому липидами

эпидермису. Именно эти два фактора позволяют фузидовой кислоте не только действовать на поверхности эпидермиса, что важно при стрептодермиях, но и проникать в более глубокие слои кожи, что имеет особую роль при стафилококковых инфекциях кожи.

В силу уникального механизма действия, фузидовая кислота не имеет перекрестной резистентности с другими антибиотиками, т. е. бактерии, выработавшие устойчивость к другим антибиотикам, останутся к ней чувствительными. Рекомендуется применять данный препарат по отношению бактерий со множественной резистентностью к другим антибиотикам. В целом резистентность к фузидовой кислоте остается низкой. Для минимизации развития резистентности не рекомендуется использовать препарат курсами свыше двух недель [45].

Другой особенностью фузидовой кислоты является низкий риск развития аллергических реакций при ее местном применении. Это свойство антибиотика позволяет безопасно применять его у детей и пациентов с atopическим дерматитом. Риск развития аллергического контактного дерматита при применении фузидовой кислоты был ниже, чем при применении неомидина, гентамицина и бацитрацина [46].

Фузидовая кислота выпускается в следующих лекарственных формах: Фуцидин крем и Фуцидин мазь. Препарат наносят на пораженные участки кожи тонким слоем 3–4 раза в день. При использовании марлевых повязок частота нанесения может быть уменьшена до 1–2 раз в день. Продолжительность лечения зависит от формы и тяжести заболевания и в среднем составляет от 5 до 7 дней, в некоторых случаях терапия может быть продолжена до 14 дней. Фуцидин разрешен для применения с рождения. Препарат обладает высоким профилем безопасности и, следовательно, хорошей переносимостью. Эффективен, действует быстро, проникая глубоко в очаг инфекции и воздействуя на основных возбудителей инфекций кожи.

Терапия фагами

Рост числа мультирезистентных патогенных микроорганизмов при сниженном темпе разработок новых антибактериальных препаратов составляет одну из главных проблем ВОЗ. Перспективным направлением в решении этого вопроса является фаготерапия, т. е. лечение бактериальных инфекций, в частности пиодермий, с помощью бактериофагов – вирусов, избирательно поражающих бактериальные микроорганизмы путем внедрения внутрь клетки с ее последующим лизисом. Преимуществом бактериофагов перед антибактериальными препаратами является высокая специфичность и вирулентность в отношении патогенных бактерий при отсутствии данных явлений к микроорганизмам, составляющих нормальную микрофлору кожи [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пиодермия – заболевание, в развитии которого, помимо вирулентных штаммов бактерий, важную роль играют агрессивные факторы внешней среды и соматическое состояние кожи человека. Данное состояние требует тщательного сбора анамнеза и проведения диагностических процедур, необходимых для выявления преобладающего фактора риска с последующим его устранением. На сегодняшний день основным направлением в лечении пиодермий является антибиотикотерапия. Поскольку проблема антибиотикорезистентности с каждым годом приобретает угрожающие масштабы, необходимо пересмотреть базисную терапию в направлении более специфичных и безопасных препаратов.



Поступила / Received 24.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020

Принята в печать / Accepted 15.01.2020

Список литературы

- Pereira L.B. Impetigo – review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):293–299. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142283.
- Миронов А.Ю., Жилина С.В., Дмитренко О.А., Авилова Н.Д. Микробиологический мониторинг патогенов гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей и их антибиотикорезистентности. *Национальные приоритеты России.* 2011;2(5):204–205. Режим доступа: <http://rusnatprior.ru/files/files/Nomera%20Jurnalov/5/5.pdf>
- Buxton P.K. ABC of dermatology. Bacterial infection. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6616):189–192. doi: 10.1136/bmj.296.6616.189.
- Bowen A.C., Mahé A., Hay R.J., Andrews R.M., Steer A.C., Tong S.Y., Carapetis J.R. The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma. *PLoS One.* 2015;28(10):e0136789. doi: 10.1371/journal.pone.0136789.
- Galli L., Venturini E., Bassi A., et al. Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: An Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment. *Clin Ther.* 2019;41(3):532–551.e17. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.010.
- Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G. Jr. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
- Luby S.P., Agboatwalla M., Feikin D.R., Painter J., Billhimer W., Altam A., et al. Effect of handwashing on child health: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9366):225–233. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66912-7.
- Oh J., Byrd A.L., Deming C. et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7542):59–64. doi: 10.1038/nature13786.
- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;325(5943):944–945. doi: 10.1126/science.1171700.
- Lancefield R.C., Freimer E.H. Type-specific polysaccharide antigens of group B streptococci. *J Hyg (Lond).* 1966;64(4):191–203. doi: 10.1017/S0022172400040456.
- Bessen D.E., Kumar N., Hall G.S. et al. Whole-genome association study on tissue tropism phenotypes in group A Streptococcus. *J Bacteriol.* 2011;193(23):6651–6663. doi: 10.1128/JB.05263-11.
- Тамразова О.Б. Препараты серебра в лечении пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(3):49–57. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kliniches-kaya-dermatologiya-i-venerologiya-2014-3-031997-2849201438>.
- Barnard E., Li H. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *J Physiol.* 2017;595(2):437–450. doi: 10.1113/jphysiol.2017.000000.
- Sakr A., Brégeon F., Mège J.-L., et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol.* 2018;9:2419. doi: 10.3389/fmicb.2018.02419.
- Mulcahy M.E., Geoghegan J.A., Monk I.R., O'Keefe K.M., Walsh E.J., Foster T.J., et al. Nasal colonisation by Staphylococcus aureus depends upon clumping factor binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin. *PLoS Pathog.* 2012;8(12):e1003092. doi: 10.1371/journal.ppat.1003092.
- Durupt F., Mayor L., Bes M., Reverdy M.E., Vandenesch F., Thomas L., et al. Prevalence of Staphylococcus aureus toxins and nasal carriage in furuncles and impetigo. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):1161–1167. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08197.x.
- Noble W.C. Skin bacteriology and the role of Staphylococcus aureus in infection. *Br J Dermatol.* 1998;139(9):9–12. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s3009.x.
- Oumeish I., Oumeish O.Y., Bataneh O. Acute bacterial skin infections in children. *Clin*

- Dermatol.* 2000;(18):667–678. doi: 10.1016/s0738-081x(00)00156-5.
19. Vlassova N., Han A., Zenilman J.M., James G., Lazarus G.S. New horizons for cutaneous microbiology: the role of biofilms in dermatological disease. *Br J Dermatol.* 2011;(165):751–759. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10458.x.
20. Chiller K., Selkin B.A., Murakawa G.J. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001;(6):170–174. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x.
21. Mijajlovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–1190.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015.
22. Manders S.M. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol.* 1998;(39):383–398. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70314-7.
23. Nishifuji K., Shimizu A., Ishiko A., Iwasaki T., Amagai M. Removal of amino-terminal extracellular domains of desmoglein 1 by staphylococcal exfoliative toxin is sufficient to initiate epidermal blister formation. *J Dermatol Sci.* 2010;59(3):184–191. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.07.010.
24. Jevons M.P. Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med J.* 1961;(1):124–125. doi: 10.1136/bmj.1.5219.124-a.
25. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4). pii: e00020–18. doi: 10.1128/CMR.00020-18.
26. Feßler A., Kadlec K., Wang Y., Zhang W.J., Wu C., Shen J., Schwarz S. Small Antimicrobial Resistance Plasmids in Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398. *Front Microbiol.* 2018;(9):2063. doi: 10.3389/fmicb.2018.02063.
27. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6–7):324–330. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.007.
28. Carrol J.A. Common bacterial pyoderms. Taking aim against the most likely pathogens. *Postgrad Med.* 1996;(100):311–313, 317–322. doi: 10.3810/pgm.1996.09.84.
29. Чеботарёв В.В., Тамразова О.Б., Чеботарёва Н.В., Оди́нец А.В. *Дерматовенерология. М.: ЭКОТАР-Медиа*; 2013. 584 с.
30. Тамразова О.Б. Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(6):64–73. doi: 10.17116/klnderma2014664-73.
31. Касихина Е.И. Применение комбинации антибиотиков широкого спектра действия для наружного лечения пиодермий. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.).* 2015;17(2):5–10. Режим доступа: https://dermatology.com-med.ru/upload/iblock/8fb/derma2_1.pdf.
32. Koning S. et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(1):CD003261. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003261.pub3>.
33. Hartman-Adams H. et al. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2014;90(4):229–235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250996>.
34. Petry V., Bessa G.R., Poziomczyk C.S., Oliveira C.F., Weber M.B., Bonamigo R.R., d'Azevedo P.A. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2012;87(5):729–734. doi: 10.1590/s0365-05962012000500010.
35. Vogel A., Lennon D., Best E., Leversha A. Where to from here? The treatment of impetigo in children as resistance to fusidic acid emerges. *N Z Med J.* 2016;129(1443):77–83.
36. BPAC New Zealand. Topical antibiotics: very few indications for use. *Best Practice Journal.* 2014;(64). Available at: <https://bpac.org.nz/BPJ/2014/October/topical-antibiotics.aspx>.
37. BPAC New Zealand. Should I prescribe a topical antiseptic cream instead of topical antibiotic for minor skin infections? *Best Practice Journal.* 2015;(68).
38. Vogel A.M., Lennon D.R., Gray S., et al. Registered nurse assessment and treatment of skin sepsis in New Zealand schools: the development of protocols. *N Z Med J.* 2013;126(1380):27–38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126747>.
39. Baker M.G., Barnard L.T., Kvalsvig A. et al. Increasing incidence of serious infectious diseases and inequalities in New Zealand: a national epidemiological study. *Lancet.* 2012;(379):1112–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61780-7.
40. Koning S., van der Wouden J.C., Chosidow O., Tynholm M., Singh K.P., Scangarella N., et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;(158):1077–1082. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08485.x.
41. Leclercq R., Bismuth R., Casin I., Cavallo J.D., Croize J., Felten A., Goldstein F., Monteil H., Quentin-Noury C., Reverdy M., Vergnaud M., Roiron R. In Vitro Activity of Fusidic Acid Against *Streptococci* isolated from Skin and Soft Tissue Infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(1):27–29. doi: 10.1093/jac/45.1.27.
42. Hall S. Existing drug will cure hospital superbug MRSA, say scientists. *The Guardian.* 17 January 2007. Accessed 2008-01-17. Available at: <https://www.theguardian.com/society/2007/jan/17/nhs.health>.
43. Castanheira M., Mendes R.E., Rhomberg P.R., Jones R.N. Activity of fusidic acid tested against contemporary *Staphylococcus aureus* collected from United States hospitals. Infectious Diseases Society of America. 48th Annual Meeting. 2010;Abstract 226. Available at: <https://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper3192.htm>.
44. Rortveit S., Skuttlaberg D.H., Langeland N., Rortveit G. Impetigo in a population over 8,5 years: incidence, fusidic acid resistance and molecular characteristics. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1360–1364. doi: 10.1093/jac/ckr102.
45. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2014;(4):32–45. Режим доступа: <http://www.immunopathology.com/en/article.php?article=171>.
46. Jappe U., Schnuch A., Uter W. Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995–1999. *Br J Dermatol.* 2003;(149):87–93. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05290.x.
47. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;(8):376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376.
1. Pereira L.B. Impetigo – review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):293–299. doi: 10.1590/abd1806-4841.2014.2285.
2. Mironov A.Yu., Zhilina S.V., Dmitrenko O.A., Avilova N.D. Microbiological monitoring of pathogens of Pyo-inflammatory diseases of the skin and soft tissues and their antibiotic resistance. *National priorities of Russia.* 2011;2(5):204–205.
3. Buxton P.K. ABC of dermatology. Bacterial infection. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6616):189–192. doi: 10.1136/bmj.296.6616.189.
4. Bowen A.C., Mahé A., Hay R.J., Andrews R.M., Steer A.C., Tong S.Y., Carapetis J.R. The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma. *PLoS One.* 2015;28;10(8):e0136789. doi: 10.1371/journal.pone.0136789.
5. Galli L., Venturini E., Bassi A., et al. Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment. *Clin Ther.* 2019;41(3):532–551.e17. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.010.
6. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G. Jr. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
7. Luby S.P., Agboatwalla M., Feikin D.R., Painter J., Billhimer W., Altar A., et al. Effect of handwashing on child health: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;(366):225–33. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66912-7.
8. Oh J., Byrd A.L., Deming C. et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;(514):59–64. doi: 10.1038/nature13786.
9. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;325(5943):944–945. doi: 10.1126/science.1171700.
10. Lancefield R.C., Freimer E.H. Type-specific polysaccharide antigens of group B streptococci. *J Hyg (Lond).* 1966;(64):191–203. doi: 10.1017/S0022172400040456.
11. Bessen D.E., Kumar N., Hall G.S. et al. Whole-genome association study on tissue tropism phenotypes in group A *Streptococcus*. *J Bacteriol.* 2011;193(23):6651–6663. doi: 10.1128/JB.05263-11.
12. Tamrazova O.B. Silver-containing drugs in treatment of pyoderma. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2014;12(3):49–57. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya-2014/3/031997-2849201458>.
13. Barnard E., Li H. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *J Physiol.* 2017;595(2):437–450. doi: 10.1113/JP271638.
14. Sakr A., Brégeon F., Mège J.-L., et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol.* 2018;(9):2419. doi: 10.3389/fmicb.2018.02419.
15. Mulcahy M.E., Geoghegan J.A., Monk I.R., O'Keefe K.M., Walsh E.J., Foster T.J., et al. Nasal colonisation by *Staphylococcus aureus* depends upon clumping factor binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin. *PLoS Pathog.* 2012;8(12):e1003092. doi: 10.1371/journal.ppat.1003092.
16. Durupt F., Mayor L., Bes M., Reverdy M.E., Vandenesch F., Thomas L., et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* toxins and nasal carriage in furuncles and impetigo. *Br J Dermatol.* 2007;(157):1161–1167. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08197.x.
17. Noble W.C. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol.* 1998;(139):9–12. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s3009.x.
18. Oumesh I., Oumesh O.Y., Batatineh O. Acute bacterial skin infections in children. *Clin Dermatol.* 2000;(18):667–678. doi: 10.1016/s0738-081x(00)00156-5.
19. Vlassova N., Han A., Zenilman J.M., James G., Lazarus G.S. New horizons for cutaneous microbiology: the role of biofilms in dermatological disease. *Br J Dermatol.*

References

- 2011;(165):751–759. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10458.x.
20. Chiller K., Selkin B.A., Murakawa G.J. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001;(6):170–174. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x.
 21. Mijalovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–1190.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015.
 22. Manders S.M. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol.* 1998;(39):383–398. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70314-7.
 23. Nishifuji K., Shimizu A., Ishiko A., Iwasaki T., Amagai M. Removal of amino-terminal extracellular domains of desmoglein 1 by staphylococcal exfoliative toxin is sufficient to initiate epidermal blister formation. *J Dermatol Sci.* 2010;59(3):184–191. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.07.010.
 24. Jevons M.P. Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med J.* 1961;(1):124–125. doi: 10.1136/bmj.1.5219.124-a.
 25. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4). pii: e00020–18. doi: 10.1128/CMR.00020-18.
 26. Feßler A., Kadlec K., Wang Y., Zhang W.J., Wu C., Shen J., Schwarz S. Small Antimicrobial Resistance Plasmids in Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398. *Front Microbiol.* 2018;(9):2063. doi: 10.3389/fmicb.2018.02063.
 27. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6–7):324–330. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.007.
 28. Carrol J.A. Common bacterial pyoderms. Taking aim against the most likely pathogens. *Postgrad Med.* 1996;(100):311–313, 317–322. doi: 10.3810/pgm.1996.09.84.
 29. Chebotaryov V.V., Tamrazova O.B., Chebotaryova N.V., Odinets A.V. *Dermatovenerology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 584 p.
 30. Tamrazova O.B. Overcoming antibiotic resistance in treatment of pyoderma. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2014;12(6):64–73. (In Russ.) doi: 10.17116/klin-derma2014664-73.
 31. Kashiha E.I. Application of broad-spectrum antibiotic combinations for topical treatment of pyoderma. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.).* 2015;17(2):5–10. (In Russ.) Available at: https://dermatology.com-med.ru/upload/iblock/8fb/derma2_1.pdf.
 32. Koning S. et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(1):CD003261. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003261.pub3>.
 33. Hartman-Adams H. et al. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2014;90(4):229–235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250996>.
 34. Petry V., Bessa G.R., Poziomczyk C.S., Oliveira C.F., Weber M.B., Bonamigo R.R., d'Azevedo P.A. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2012;87(5):729–734. doi: 10.1590/s0365-05962012000500010.
 35. Vogel A., Lennon D., Best E., Leversha A. Where to from here? The treatment of impetigo in children as resistance to fusidic acid emerges. *N Z Med J.* 2016;129(1443):77–83.
 36. BPAC New Zealand. Topical antibiotics: very few indications for use. *Best Practice Journal.* 2014;(64). Available at: <https://bpac.org.nz/BPJ/2014/October/topical-antibiotics.aspx>.
 37. BPAC New Zealand. Should I prescribe a topical antiseptic cream instead of topical antibiotic for minor skin infections? *Best Practice journal.* 2015;(68).
 38. Vogel A.M., Lennon D.R., Gray S., et al. Registered nurse assessment and treatment of skin sepsis in New Zealand schools: the development of protocols. *N Z Med J.* 2013;126(1380):27–38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126747>.
 39. Baker M.G., Barnard L.T., Kvalsvig A. et al. Increasing incidence of serious infectious diseases and inequalities in New Zealand: a national epidemiological study. *Lancet.* 2012;(379):1112–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61780-7.
 40. Koning S., van der Wouden J.C., Chosidow O., Twynholm M., Singh K.P., Scangarella N., et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;(158):1077–1082. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08485.x.
 41. Leclercq R., Bismuth R., Casin I., Cavallo J.D., Croize J., Felten A., Goldstein F., Monteil H., Quentin-Noury C., Reverdy M., Vergnaud M., Roiron R. In Vitro Activity of Fusidic Acid Against *Streptococci* isolated from Skin and Soft Tissue Infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(1):27–29. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/45.1.27>.
 42. Hall S. Existing drug will cure hospital super-bug MRSA, say scientists. *The Guardian.* 17 January 2007. Accessed 2008-01-17. Available at: <https://www.theguardian.com/society/2007/jan/17/nhs.health>.
 43. Castanheira M., Mendes R.E., Rhomberg P.R., Jones R.N. Activity of fusidic acid tested against contemporary *Staphylococcus aureus* collected from United States hospitals. Infectious Diseases Society of America. 48th Annual Meeting. 2010;Abstract 226. Available at: <https://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper3192.htm>.
 44. Rortveit S., Skutlaberg D. H., Langeland N., Rortveit G. Impetigo in a population over 8,5 years: incidence, fusidic acid resistance and molecular characteristics. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1360–1364. doi: 10.1093/jac/ckr102.
 45. Sergeev A.Y., Burceva G.N., Sergeev V.Y. Cutaneous staphylococci: fighting the bacterial resistance in treatment of common inflammatory skin disease. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, allergology, infectology.* 2014;(4):42–55. (In Russ.) <http://www.immunopathology.com/en/article.php?article=171>.
 46. Jappe U., Schnuch A., Uter W. Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995–1999. *Br J Dermatol.* 2003;(149):87–93. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05290.x.
 47. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;(8):376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376.

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, 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: anait_tamrazova@mail.ru

Шмелева Евгения Александровна, врач-ординатор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Миронова Елена Константиновна, к.м.н., заведующая центром восстановительного лечения детей до 3 лет, 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: lyona_85@mail.ru

Дубовец Наталия Федоровна, врач-педиатр, заведующая приемным 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: skorpionka_n@mail.ru

Information about the authors:

Ol'ga B. Tamrazova, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Advanced Training of medical workers, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; dermatovenerologist, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of Moscow City Health Department"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Evgeniya A. Shmeleva, Resident of the Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Advanced Training of medical workers, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Alena K. Mironova, Cand. of Sci. (Med), head of the Rehabilitation Centre for children under 3 years of age, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of Moscow City Health Department"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: lyona_85@mail.ru

Nataliya F. Dubovets, paediatrician, head of reception, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of Moscow City Health Department"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: skorpionka_n@mail.ru

Аллергический ринит у детей: современный взгляд на терапию

С.Б. Крутихина✉, ORCID: 0000-0001-7516-5756, e-mail: svetulkakru@gmail.com

Е.А. Яблокова, ORCID: 0000-0003-3364-610X, e-mail: catcom@list.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности аллергических заболеваний. В промышленно развитых странах распространение аллергического ринита достигает до 40%. Симптомы аллергического ринита могут негативно влиять на качество жизни пациентов, нарушать сон, а также способствовать плохой успеваемости в школе. При аллергическом рините отмечаются характерные изменения эпителия слизистой оболочки носовой полости: метаплазия бокаловидных клеток; слущивание эпителия; снижение числа клеток с подвижными ресничками; потеря ресничек эпителиальными клетками; инфильтрация слизистой оболочки клетками воспаления; утолщение базальной мембраны. Симптомы аллергического ринита включают ринорею, затруднение носового дыхания, зуд и чихание. Современные классификации аллергического ринита учитывают этиологию, длительность симптомов и их тяжесть, патофизиологические изменения. Часто аллергический ринит дебютирует у детей до 6 лет, которому часто предшествует сенсибилизация. Алгоритм ведения пациентов с аллергическим ринитом предусматривает четыре основных метода, которые необходимы одновременно: обучение пациентов, в т. ч. детей и их родителей, элиминация аллергенов, фармакотерапия, иммунотерапия. Элиминационные мероприятия крайне важны для больных с аллергическим ринитом, но не всегда возможно полностью исключить контакт с причинным аллергеном. Выбор медикаментозной терапии зависит от формы и клинической выраженности заболевания, возраста пациента (возрастные ограничения препарата), наличия препарата в аптеках и его цены, а также приемлемости и удовлетворенности пациента конкретным методом лечения. Интраназальные антигистаминные препараты показали высокую эффективность в уменьшении таких симптомов, как чихание, ринорея, зуда, в меньшей степени – заложенность носа. Интраназальные антигистаминные препараты также имеют более быстрое начало действия, чем оральные антигистаминные препараты. Заложенность носа при этом наиболее эффективно облегчается деконгестантами.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, антигистаминные препараты, лечение, деконгестанты

Для цитирования: Крутихина С.Б., Яблокова Е.А. Аллергический ринит у детей: современный взгляд на терапию. *Медицинский совет*. 2020;(1):130-133. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-130-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Allergic rhinitis in children: a modern view of therapy

Svetlana B. Krutikhina✉, ORCID: 0000-0001-7516-5756, e-mail: svetulkakru@gmail.com.

Ekaterina A. Yablokova, ORCID: 0000-0003-3364-610X, e-mail: catcom@list.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

In recent decades, there has been an increase in the prevalence of allergic diseases around the world. In industrialized countries, the prevalence of allergic rhinitis reaches up to 40%. Symptoms of allergic rhinitis can have a negative impact on patients' quality of life, disturb sleep, and contribute to poor school performance. In allergic rhinitis, characteristic changes of the nasal mucous membrane epithelium are noted: metaplasia of goblet cells; exfoliation of the epithelium; decrease in number of cells with mobile cilia; loss of cilia by epithelial cells; infiltration of mucous membrane by inflammatory cells; thickening of basal membrane. Symptoms of allergic rhinitis include rhinorrhoea, obstructed nasal breathing, itching and sneezing. Modern classifications of allergic rhinitis take into account the etiology, duration and severity of symptoms and pathophysiological changes. Allergic rhinitis often debut in children under 6, which is often preceded by sensitization. The algorithm of management of patients with allergic rhinitis has four main methods that are necessary simultaneously: training of patients, including children and their parents, elimination of allergens, pharmacotherapy, immunotherapy. Elimination measures are very important for patients with allergic rhinitis, but it is not always possible to completely eliminate contact with the causal allergen. The choice of drug therapy depends on the form and clinical severity of the disease, the age of the patient (age restriction of the drug), the availability of the drug in pharmacies and its price, as well as the acceptability and satisfaction of the patient with the specific treatment method. Intranasal antihistamines have been shown to be highly effective in reducing symptoms such as sneezing, rhinorrhoea, itching, and to a lesser extent – nasal congestion. Intranasal antihistamines also have faster onset than oral antihistamines. Nasal congestion is most effectively facilitated by decongestants.

Keywords: allergic rhinitis, children, antihistamines, treatment, decongestants

For citation: Krutikhina S.B., Yablokova E.A. Allergic rhinitis in children: a modern view of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):130-133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-130-133.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности аллергических заболеваний. В промышленно развитых странах распространение аллергического ринита (АР) достигает 40%; распространенность АР в России по разным регионам составляет 10–40% от всей детской популяции [1, 2]. Кроме того, риск развития АР существенно повышается у детей с другими аллергическими заболеваниями (атопическим дерматитом и/или бронхиальной астмой) [3, 4]. Симптомы АР могут негативно влиять на качество жизни пациентов, нарушать сон, а также способствовать плохой успеваемости в школе.

При АР воспалительный процесс локализуется в слизистой оболочке носа и характеризуется наличием воспалительных клеток в слизистой оболочке и подслизистой оболочке, обычно IgE опосредован. Отмечаются характерные изменения эпителия слизистой оболочки носовой полости: метаплазия бокаловидных клеток; слущивание эпителия; снижение числа клеток с подвижными ресничками; потеря ресничек эпителиальными клетками; инфильтрация слизистой оболочки клетками воспаления; утолщение базальной мембраны [5]. У детей с сочетанием АР и бронхиальной астмой (БА) отмечаются нарушения в работе цилиарного эпителия: пульсирующее, спастическое или хаотичное движение, а также снижено относительное количество клеток с подвижными ресничками [6].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Симптомы АР включают ринорею, затруднение носового дыхания, зуд и чихание. Часто АР может сопровождаться симптомами аллергического конъюнктивита: зудом, покраснением глаз, припухлостью век [7]. Ранее АР не считался тяжелым заболеванием, но на сегодняшний день все больше исследований говорит о значительном влиянии симптомов АР на качество жизни, эмоциональный фон, сон, повседневную деятельность и успеваемость в школе пациента, особенно при недостаточном контроле заболевания [8, 9].

Существующие классификации АР включают следующие критерии:

■ Этиологию (причинный аллерген). Воздействие причинного аллергена может быть сезонным (пыльца или споры плесневых грибов), постоянным (клещи домашней пыли, шерсть домашних животных, тараканы и плесень) либо эпизодическим (кратковременное воздействие). Активно изучается влияние изменения климата на тяжесть и распространенность АР. Исследования проводились на примере пыльцы амброзии полыннолистной. Было отмечено, что повышение температуры и концентрации углекислого газа приводит к более активному образованию пыльцы [10]. Также важно, что в Европе увеличивается число безморозных дней, наступление первых заморозков сдвинулось на более позднее время, что приводит к более длительному сезону пыления

амброзии, позволяя ей распространяться в более северные регионы [11].

■ Длительность симптомов: интермиттирующий АР определяется длительностью симптомов менее 4 дней в неделю или менее месяца в год, при персистирующем симптомах отмечаются ≥ 4 дней в неделю и ≥ 1 месяца в год [12].

■ Тяжесть клинических симптомов: легкая, средней тяжести и тяжелая в зависимости от влияния заболевания на следующие показатели качества жизни: а) ежедневные занятия спортом, б) посещение школы, в) сон и г) необходимость терапии, по мнению пациента [13].

■ Патофизиологические изменения: АР может быть IgE-опосредованный тип, который встречается значительно чаще ($>90\%$ случаев), и не-IgE-опосредованный тип, патогенез которого связан с IgG-антителами, Т-лимфоцитами и/или эозинофилами [14]. При АР с IgE-опосредованным типом у больных часто положительны кожные аллерготесты или обнаруживаются высокие титры специфического IgE в сыворотке крови. Но в последнее время активно изучается АР, который отмечается у лиц с отрицательными аллерготестами, но у таких больных определяются специфические IgE в назальном секрете [15].

АР часто дебютирует в детском возрасте. У 70% больных дебют состоялся до 6-летнего возраста, при этом у половины из них правильный диагноз ставится лишь через 5–6 лет от начала заболевания [16]. Сенсibilизация часто предшествует АР, и у более половины детей, не имеющих симптомов АР в возрасте 4 лет, развиваются симптомы АР к 8 годам [17]. АР является распространенным хроническим заболеванием у подростков (в возрасте 10–17 лет). Европейское популяционное исследование показало распространенность АР от 15,1 до 37,8% у детей в возрасте от 12 до 15 лет [18], а в Соединенных Штатах распространенность АР составила 24,8% среди детей 14–17 лет [19]. Также в исследованиях отмечено увеличение распространенности АР в этой возрастной группе [20]. Последние достижения в терапии АР включают интраназальные антигистаминные препараты и новые методы доставки интраназальных стероидов, которые продолжают оставаться основой терапии АР [23].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Алгоритм ведения пациентов с АР предусматривает четыре основных метода, которые необходимы одновременно: обучение пациентов (в т. ч. детей и их родителей), элиминация аллергенов, фармакотерапия, иммунотерапия [14].

Элиминационные мероприятия направлены на удаление причинно-значимых аллергенов. Особое внимание уделяется назальным солевым орошениям с различной концентрацией: данная терапия позволяет увлажнить и улучшить трофику слизистой оболочки носовых ходов, мукоцилиарный транспорт и обеспечить элиминацию аллергенных частиц, но данная терапия неэффективна как монотерапия и должна использоваться в комплексе с другими видами терапии [21].

К наиболее важным категориям фармакотерапии относятся:

- Интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС).
- Антагонисты H1-рецепторов (второе поколение антигистаминных препаратов, перорально или интраназально).
- Антилейкотриеновые препараты:
- ипратропия бромид (интраназально),
- α-симпатомиметики (интраназально),
- антиIgE-антитела,
- кромоны (интраназальные).

Выбор лекарственного препарата в наибольшей степени зависит от формы и клинической выраженности АР, возраста пациента (возрастные ограничения препарата), наличия препарата в аптеках и его цены, а также приемлемости и удовлетворенности пациента конкретным методом лечения [16, 22]. Также важно, чтобы медикаментозная терапия могла быть ступенчатой с возможностью увеличения объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и снижении объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска [22].

Последние достижения в терапии АР включают интраназальные антигистаминные препараты и новые методы доставки интраназальных стероидов, которые продолжают оставаться основой терапии АР [23].

Интраназальные антигистаминные препараты показали высокую эффективность в уменьшении таких симптомов, как чихание, ринорея, зуд в меньшей степени – заложенность носа. При этом их эффективность сопоставима с интраназальными стероидами. Интраназальные антигистаминные препараты также имеют более быстрое начало действия, чем пероральные антигистаминные препараты. Наибольшую эффективность в отношении заложенности носа показывают деконгестанты [24]. Комбинированный препарат Виброцил обладает преимуществом за счет комбинации симпатомиметика (фенилэфрина) и блокатора гистаминовых H1-рецепторов (диметиндена). Такая терапевтическая комбинация позволяет быстро купировать заложенность носа, улучшить носовое дыхание, уменьшить аллергиче-

ское воспаление в слизистой оболочке носа, развивающееся при дебюте или обострении АР [25]. Препарат Виброцил представлен в виде капель и разрешен к применению у детей с первого года. Важной особенностью препарата является то, что он не угнетает мерцательную активность эпителия слизистой оболочки носа. Препарат Виброцил применяется непрерывным курсом не более 7 дней.

Для первоначальной терапии тяжелого АР и средней тяжести у подростков рекомендована монотерапия ИГКС вместо комбинации ИГКС и орального приема антигистаминных препаратов, которая ранее рассматривалась как «золотой стандарт» для этих категорий больных АР [14]. Также возможны комбинации приема монтелукаста и ИГКС, в основном для пациентов, имеющих АР и БА [26].

Еще одним важным направлением терапии АР является иммунотерапия. На сегодняшний день накоплен опыт по подкожной иммунотерапии, и активно изучается сублингвальная иммунотерапия. Существующие исследования предполагают, что при тщательном отборе пациентов для данных видов терапии возможно значительное уменьшение симптомов АР и конъюнктивита при высоком уровне безопасности. Но эти данные пока не могут служить основанием для выводов об относительной клинической эффективности или экономической эффективности этих двух подходов для лечения АР [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нет никаких сомнений в том, что АР является очень распространенным и часто очень тяжелым заболеванием у детей, приводящим к снижению качества жизни. Крайне важна своевременная диагностика АР в педиатрической практике и адекватная терапия. В период обострения необходимо достичь быстрого купирования основных симптомов АР: заложенности носа, чихания, зуда, ринореи.



Поступила / Received 28.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020

Принята в печать / Accepted 11.01.2020

Список литературы / References

- Белов В.А. Основные принципы аллергического ринита в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2017;(9):103–107. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-103-107. Belov V.A. Basic principles of allergic rhinitis therapy in paediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):103–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-103-107.
- Klimek L., Pfaar O., Bousquet J., Senti G., Kundig T. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: current use and future trends. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;(13):897–906. doi: 10.1080/1744666X.2017.1333423.
- von Kobyletzki L.B., Bornehag C.G., Hasselgren M., Larsson M., Lindström C.B., Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*. 2012;(12):11. doi: 10.1186/1471-5945-12-11.
- Shokouhi Shoormasti R., Pourpak Z., Fazlollahi M.R., Kazemnejad A., Nadali F., Ebadi Z., Tayebi B., Moslemi M., Karimi A., Valmohammadi S., Nazemi A.M., Mari A., Moin M. The Prevalence of Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, Atopic Dermatitis and Asthma among Adults of Tehran. *Iran J Public Health*. 2018;47(11):1749–1755. doi: 10.1186/1471-5945-12-11.
- Yang P.C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1990;25(2):95–96,126.
- Озерская И.В., Фенне Н.А., Малявина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Доктор.Ру*. 2018;11(155):50–56. doi: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56.
- Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Osobennosti respiratornogo ehpiteliya u detey s bronkhial'noy astmoy i allergicheskim rinitom. *Doktor.Ru*. 2018;(11):50–56. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N. and Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016;(14):12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9.

9. Meltzer E.O., Gross G.N., Katial R. and Storms W.W. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract.* 2012;(61):5–10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312622>.
10. Smith M., Cecchi L., Skjøth C.A., et al. Common ragweed: a threat to environmental health in Europe. *Environ Int.* 2013;(61):115–126. doi: 10.1016/j.envint.2013.08.005.
11. Ziska L., Knowlton K., Rogers C., et al. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(10):4248–4251. doi: 10.1073/pnas.1014107108.
12. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 suppl):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
13. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and Aller Gen). *Allergy.* 2008;63(suppl. 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
14. Emeryk A., Emeryk-Maksymiuk J., Janeczko K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(3):255–260. doi: 10.5114/ada.2018.75749.
15. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474–494. doi: 10.1111/all.12573.
16. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Helling 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.
17. Westman M., Stjärne P., Asarvoj A., et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):403–408. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.036.
18. Pols D.H., Wartna J.B., Moed H., van Alphen E.I., Bohnen A.M., Bindels P.J. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care.* 2016;34(2):143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
19. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G. and Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of health-care provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
20. Kim J.L., Brisman J., Al Åberg M. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med.* 2014;(108):701–708. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.011.
21. Head K., Snidvongs K., Hopkins C. et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(6):CD012597. doi: 10.1002/14651858.CD012597.pub2.
22. Meltzer E.O. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2013;(34):301–311. doi: 10.2500/aap.2013.34.3676.
23. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *Version 1. F1000Res.* 2018;(7):F1000 Faculty Rev-1333. doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
24. Kaliner M.A., Storms W., Tilles S., et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 microg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(3):255–262. doi: 10.2500/aap.2009.30.3232.
25. 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. Garaschenko T.I., Boikova N.E. Impaired nasal breathing and allergic rhinitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(6):72–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-72-78.
26. Helling P.W., Dobbels F., Denhaerynck K., et al. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy.* 2012;(2):9. doi: 10.1186/2045-7022-2-9.
27. Nurmatov U., Dhami S., Arasi S., et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy.* 2017;(7):24. doi: 10.1186/s13601-017-0159-6.

Информация об авторах:

Крутихина Светлана Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetulkakru@gmail.com

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: catcom@list.ru

Information about the authors:

Svetlana B. Krutikhina, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Children's Diseases of the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetulkakru@gmail.com

Ekaterina A. Yablokova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: catcom@list.ru

Антилейкотриеновые препараты в современной терапии бронхиальной астмы у детей

Ю.Л. Мизерницкий, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

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

Резюме

В статье освещены современные данные о роли лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний респираторного тракта, и в частности бронхиальной астмы у детей. Представлены механизмы воздействия, определяющие точки приложения и показания к применению антагониста лейкотриеновых рецепторов – монтелукаста. Приведены результаты клинических исследований, доказывающих его эффективность и безопасность у детей начиная с 2-летнего возраста. Монтелукаст применяют для предупреждения дневных и ночных симптомов бронхиальной астмы, бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой и холодным воздухом, лечения бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, т. н. аспириновой астмой, облегчения дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного аллергического ринита у детей. Монтелукаст эффективен при бронхиальной астме, провоцируемой вирусной, особенно риновирусной, инфекцией, а также при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита. В случаях легкой бронхиальной астмы он может с успехом применяться в качестве монотерапии. При необходимости усиления базисной терапии при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме добавление в комплекс лечения монтелукаста может быть альтернативой увеличению дозы ингаляционных глюкокортикостероидов. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты при его применении достаточно редки. Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты заняли свою очерченную нишу в терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, продемонстрировали свою клиническую эффективность, особенно при определенных патогенетических вариантах заболевания, что убеждает в перспективности их широкого применения в ближайшем будущем.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллергический ринит, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриеновые препараты в современной терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):134-138. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Anti-leukotriene agents in modern therapy of bronchial asthma in children

Yuriy L. Mizernitskiy, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

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

Abstract

The article highlights the present-day knowledge on the role of leukotrienes in the pathogenesis of allergic diseases of respiratory tract such as bronchial asthma in children. It presents the mechanisms of action that determine the points of application and recommended indications for use of Montelukast, a leukotriene receptor antagonist. The clinical trials showed its efficacy and safety in children of 2 years and over. Montelukast is used to prevent daytime and night-time symptoms of bronchial asthma, bronchospasm caused by physical exertion and cold air, treat bronchial asthma in patients with hypersensitivity to acetylsalicylic acid, known as aspirin asthma, improve the daytime and night-time symptoms of seasonal and/or year-round allergic rhinitis in children. Montelukast is effective in bronchial asthma caused by viral, specifically rhinovirus, infections, and in bronchial asthma combined with allergic rhinitis. It can be successfully used as monotherapy in mild bronchial asthma. If situation requires to strengthen the baseline therapy in moderate and severe bronchial asthma, the alternative to increasing the dose of inhaled glucocorticosteroids would be addition of Montelukast to the complex therapy. The drug is well tolerated, side effects are quite rare. It must be admitted that today anti-leukotriene agents have filled a specific market niche in the treatment of bronchial asthma and allergic rhinitis in children, have showed their clinical efficacy, especially in certain phenotypes of the disease, which proves that they would become widely used in the near future.

Keywords: children, bronchial asthma, allergic rhinitis, anti-leukotriene drugs, montelukast

For citation: Mizernitskiy Yu. L. Anti-leukotriene agents in modern therapy of bronchial asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(1):134-138. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рост аллергических заболеваний у детей делает актуальными углубленные исследования патогенеза этой патологии и поиск эффективных методов терапии. Бронхиальная астма (далее БА) у детей – одно из самых распространенных хронических заболеваний. Как свидетельствуют результаты метаанализа, распространенность БА у детей в России в среднем составляет 5,3% [1]. Распространенность аллергического ринита (далее АР) составляет от 10 до 24% [2]. Растет число сочетанных форм аллергической патологии [3].

ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Знаменательным событием последних десятилетий, ориентированным на решение проблемы БА, стала унификация взглядов на ее патогенез, подходы к диагностике и лечению, реализовавшиеся в середине 90-х гг. прошлого века разработкой и внедрением международного консенсуса GINA (1995) и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) [4–6]. Последнее явилось крупной научно-практической разработкой, принесшей весомые практические результаты. Национальные клинические рекомендации по бронхиальной астме выдержали пять переизданий. В свете современных представлений патогенез заболевания представляется очень многообразным [4–6]. Однако, как доказано многочисленными исследованиями, во всех случаях БА у детей ключевым фактором заболевания является лежащее в его основе аллергическое воспаление слизистой оболочки респираторного тракта. В этом процессе задействованы различные клетки организма и вырабатываемые ими биологически активные молекулы – цитокины. Последних в настоящее время известно уже более 100. Одну из ключевых ролей в патогенезе аллергического воспаления играют лейкотриены (LT), синтезируемые в ходе каскада химических преобразований, вызванных аллергической реакцией. При этом, в частности, образуются цистеиниловые лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄, совокупность которых впервые была в 1938 г. описана патофизиологами W. Fedberg и C. Kellaway как «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (SRS-A), выделенная из яда кобры и вызывающая в эксперименте при введении морским свинкам длительный бронхоспазм, не связанный с действием гистамина [7]. Впоследствии B. Samuelsson и соавт. природа SPS-A была расшифрована как комплекс биологически активных веществ, производных незаменимых полиненасыщенных жирных кислот – лейкотриенов, синтезируемых главным образом из арахидоновой кислоты, входящей в состав клеточных мембран. Активация фосфолипазы А под действием специфических (а в ряде случаев и неспецифических) стимулов приводит к распаду липидов клеточных мембран. Образующаяся при этом арахидоновая кислота под действием фермента 5-липоксигеназы превращается, с одной стороны, в LTB₄, а с другой – в LTC₄→LTD₄→LTE₄, вместе образующие семейство цистеиниловых лейкотриенов (собственно SPS-A)

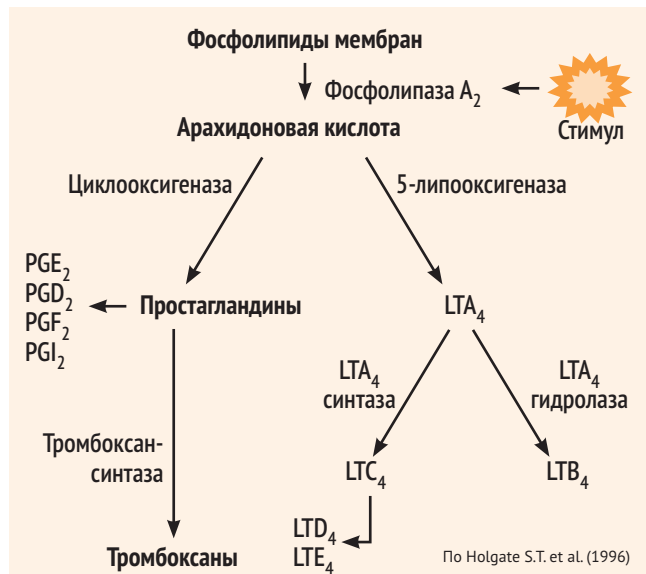
[4–6]. Другим (альтернативным) путем метаболизма арахидоновой кислоты является ее превращение под действием циклооксигеназы в простагландины и тромбоксаны (рис.) [4, 8]. По сути лейкотриены – это жирные кислоты, имеющие в положении 5 гидроксильную группу, а в положении 6 – несколько боковых серосодержащих цепей. Боковыми цепями могут быть глутатион (LTC₄), цистеинилглицин (LTD₄) или цистеин (LTE₄). Лейкотриены вырабатываются эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, мононуклеарами, тучными клетками, базофилами. В отличие от преформированных (предварительно накопленных в тучных клетках), вновь синтезируемые в ходе аллергической реакции медиаторы, каковыми являются лейкотриены, высвобождаются несколько позже и играют основную роль в стойком поддержании аллергического процесса [4, 6, 9]. Лейкотриены играют при БА исключительно важную роль. У больных БА повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме крови, бронхиальном секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости [10]. Показана выраженная корреляция уровней LTC₄ и LTD₄, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести БА у детей.

РОЛЬ LT В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Синтез LTC₄ усиливается под воздействием интерлейкина-4 (IL-4), Т-хелпера 2 (Th2) цитокинов и снижается под действием эндотоксина. Роль LT в патогенезе БА разнообразна: они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейрональную дисфункцию, а также нарушают цилиарный клиренс и привлекают клетки в очаг воспаления [11]. Лейкотриены C₄, D₄, E₄ вызывают выраженную бронхоконстрикцию в периферических и центральных дыхательных путях (в 100–1000 раз сильнее, чем гистамин) в ответ на различные стимулы: реакцию «антиген – антитело», стимуляцию рецепторов комплемента и др. Лейкотриен B₄ привлекает нейтрофилы в очаг воспаления. Важно заметить, что лейкотриены являются основными медиаторами бронхиальной обструкции, вызванной физической нагрузкой и гипервентиляцией при вдыхании больными БА холодного, сухого воздуха. Это бывает чрезвычайно важным у лиц с гиперреактивностью дыхательных путей, при занятиях отдельными видами спорта, сопровождающихся подобными воздействиями [12]. Помимо локального действия лейкотриенов в дыхательных путях, они обладают такими системными механизмами, как поддержание Th2-опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибированием циклооксигеназы под воздействием нестероидных противовоспалительных средств, приводящим к многократному увеличению синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, именуемой «аспириновой триадой» или «аспириновой астмой» [4].

После детальной расшифровки учеными роли лейкотриенов в патогенезе аллергии резко возрос интерес к поиску средств контроля синтеза и действия этих медиаторов аллергии (рис.).

- **Рисунок.** Схема синтеза лейкотриенов в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты (адапт. по S.T. Holgate)
- **Figure.** Leukotriene synthesis scheme in the cascade of arachidonic acid metabolism (redrawn from S.T. Holgate)



Для воздействия на разные звенья каскада биохимических реакций распада арахидоновой кислоты были разработаны различные классы лекарственных препаратов [13].

■ **Ингибиторы 5-липооксигеназы**, напрямую блокирующие активность этого фермента и синтез лейкотриенов (зилеутон).

■ **Антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов**, селективно блокирующие связывание LT с соответствующими рецепторами (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст).

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Многочисленные рандомизированные клинические исследования антилейкотриеновых препаратов показали высокую их эффективность в терапии гиперреактивности и аллергического воспаления бронхов при БА у взрослых и детей [6, 8, 12, 14–22]. Особую популярность приобрел антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст, уменьшающий симптомы БА и АР у детей, обеспечивающий бронхопротективное действие, противовоспалительный эффект и предотвращающий ремоделирование дыхательных путей [18, 21, 23, 24]. Положительный эффект монтелукаста при БА проявляется уже в первые сутки приема, а длительное (до 80 недель) его применение у детей не вызывало тахифилаксии и роста частоты побочных эффектов [25]. Показана сравнимая эффективность базисной терапии монтелукастом и ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) флутиказоном при нетяжелой БА у детей [26]. При этом монтелукаст отчетливо уменьшал количество обращений больных БА за экстренной медицинской помощью и расходы на лечение [27]. Длительная терапия монтелукастом показала высокую

эффективность в купировании часто сопутствующих БА симптомов АР, даже трудно поддающегося лечению другими средствами. При этом максимальный эффект развивался через 2 недели [28].

Особая привлекательность монтелукаста заключается в профиле безопасности и возможности перорального применения 1 раз в сутки. Применяют его у детей с возраста двух лет. В России монтелукаст зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и по 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток в оболочке по 10 мг (для детей с 15 лет и взрослых). Препарат в виде жевательных таблеток или таблеток в оболочке принимают независимо от приема пищи в вечернее время [3]. Применение монтелукаста при легком течении БА экономически более оправданно, чем терапия ингаляционными глюкокортикостероидами [27].

В отличие от среднетяжелой и тяжелой БА, при которых однозначно рекомендуется применение в качестве базисной терапии ИГКС, при легком течении заболевания для базисного лечения может быть с успехом применена монотерапия монтелукастом [13, 22, 26]. При этом в проведенных клинических исследованиях отмечено снижение частоты обострений и достоверное улучшение функции легких. Также при необходимости усиления терапии БА альтернативой увеличению дозы ИГКС может быть добавление в комплекс лечения антилейкотриенов [5].

В связи с многообразным патогенезом БА является очень многоликой болезнью. В фенотипической ее реализации, несмотря на общую направленность, принимают участие самые разнообразные патогенетические механизмы. Это объясняет стремление врачей выделить отдельные фенотипы БА, обусловленные превалированием в патогенезе тех или иных иммунологических и других механизмов, накладывающих свой отпечаток на клинические проявления заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА

В этой связи с учетом опыта клинического применения монтелукаста определены современные показания к применению данного препарата. Так, монтелукаст рекомендован для базисной терапии пациентам с БА и/или сопутствующим АР начиная с возраста двух лет. Его применяют для предупреждения дневных и ночных симптомов БА, бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой и холодным воздухом, лечения БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, т. н. аспириновой астмой [4, 5], облегчения дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного АР у детей [6, 8, 9]. Монтелукаст также эффективен при БА, провоцируемой вирусной, особенно риновирусной, инфекцией, а также при сочетании БА и АР.

Имеются сообщения о том, что монтелукаст эффективно уменьшал обструкцию у детей раннего возраста, больных обструктивным бронхитом (wheezing) [29]. В связи с этим закономерно встает вопрос о целесообразности в будущем расширения показаний к его применению в этих случаях уже на ранних этапах формирования БА [7].

В целом антагонисты лейкотриеновых рецепторов хорошо переносятся пациентами [30]. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой для плацебо в течение как короткого, так и длительного периода лечения. Из наиболее существенных нежелательных эффектов следует отметить боли в животе, головокружение, преходящие нейропсихические нарушения (преимущественно депрессии, агрессии, галлюцинации) [31]. Однако подобные реакции достаточно редки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты заняли свою нишу в терапии БА и АР у детей, продемонстрировали свою клиническую эффективность, особенно при определенных патогенетических вариантах заболевания, что убеждает в перспективности их широкого применения в ближайшем будущем.



Поступила / Received 28.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 12.01.2020

Список литературы

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(4):43–53. Режим доступа: <http://rus-alljournal.ru/sc/pdf/4-2018.pdf>.
3. Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Эпидемиология и коморбидность аллергических заболеваний у детей. В: Мизерницкий Ю.Л. (ред.) *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Выпуск 16. М.: Медпрактика-М; 2016. С. 179–181. Режим доступа: <https://www.books-up.ru/rus/excerpt/pulmonologiya-detskogo-vozrasta-problemy-i-resheniya-vyp-16-3819057/?page=7>.
4. Каганов С.Ю. (ред.). *Бронхиальная астма у детей*. М.: Медицина; 1999. 368 с.
5. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики»*. 5-е изд. М.: 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
6. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В: Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.). *Хронические заболевания легких у детей*. М.: Практика; 2011. С. 149–168.
7. Haq I., Harris C., Taylor J., McKean M.C., Brodlie M. Should we use montelukast in wheezy children? *Arch Dis Child*. 2017;102(11):997–998. doi: 10.1136/archdischild-2017-312655.
8. Мизерницкий Ю.Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе. *Педиатрия – приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014;(4):25–27.
9. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):128–132. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132.
10. Csoma Z.I., Kharitonov S.A., Balint B., Bush A., Wilson N.M., Barnes P.J. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(13):1345–1349. Available at: https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_2/471.3.short.
11. Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilok S., Pajarn P., Jirapongsananuruk O., Komoltri C., Vichyanon P. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6–13 years. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(2):127–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980827>.
12. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л. Бронхоспазм физической нагрузки у спортсменов-подростков. В: Мизерницкий Ю.Л. (ред.). *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Выпуск 15. М.: Медпрактика-М; 2016. С. 217–221. Режим доступа: <https://www.books-up.ru/excerpt/pulmonologiya-detskogo-vozrasta-problemy-i-resheniya-vyp-15-3668632/?page=1>.
13. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., Habukawa C., Kitamura T., Katsunuma T., Fujisawa T. LePAT (Leukotriene and Pediatric Asthma Translational Research Network) investigators. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. *Allergol Int*. 2018;67(1):72–78. doi:10.1016/j.alit.2017.04.008.
14. Геппе Н.А., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. *Пульмонология*. 2009;(5):113–118.
15. Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение антилейкотриеновых препаратов в современной терапии бронхиальной астмы у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2014;(3):16–18. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/klinicheskoe_znachenie_antileykotrienovykh_preparatov_v_sovremennoy_terapii_bronkhialnoy_astmy_u_det.html.
16. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриены в терапии бронхиальной астмы у детей (ожидаемые и реальные успехи). *Медицинский совет*. 2014;(14):46–49. doi: 10.21518/2079-701X-2014-14-46-49.
17. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;(161):73–76. doi: 10.1164/ajrcrm.161.supplement_1.t1ta-15.
18. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC.
19. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of ent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001;108(3):E48. Available at: https://www.researchgate.net/publication/11813615_Montelukast_a_Leukotriene_Receptor_Antagonist_for_the_Treatment_of_Persistent_Asthma_in_Children_Aged_2_to_5_Years.
20. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):370–376. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
21. Tenero L., Piazza M., Sandri M., Azzali A., Chinellato I., Peroni D., Boner A., Piacentini G. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(5):77–83. doi: 10.2500/aap.2016.37.3978.
22. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther*. 2008;(30):1026–1035. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.018.
23. Henderson W.R. Jr., Chiang G.K.S., Tien Y.-T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):718–728. doi: 10.1164/rccm.200501-088OC.
24. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F., Hendeles L., Boulet L.P., Wei L.X., Efthimiadis A.E., Zhang J., Hargreave F.E. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999;14(1):12–18. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a04.x.
25. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA*. 1998;279(15):1181–1186. doi: 10.1001/jama.279.15.1181.
26. Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care*. 2014;28(1):51–62. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005.
27. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;(6):37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037.
28. Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy*. 2003;(58):1268–1276. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00261.x.
29. Keskin O., Arik Yilmaz E., Motzkus C., Sackesen C., Lilly C.M., Kalayci O. The effect of montelukast on early-life wheezing: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(1):50–57. doi: 10.1111/pai.12822.
30. Ducharme F.M., Bénard B. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;22;50(5). pii:1702135. doi: 10.1183/13993003.02135-2017.
31. Haarman M.G., van Hunsel F., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(5). doi: 10.1002/prp2.341.

References

1. Batozhargalova B.T., Mizernitskiy Y.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):59–69. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Ilina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. Federal Clinical Recommendations. Allergic rhinitis. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2018;15(4):43–53. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/4-2018.pdf>.
3. Sulaymanov Sh.A., Muratova Zh.K. Epidemiology and comorbidity of allergic diseases in children. In: Mizernitskiy Yu. L. (ed.) *Pediatric pulmonology: problems and solutions*. Issue 16. Moscow: Medpraktika-M; 2016. pp. 179–181. (In Russ.) Available at: <https://www.books-up.ru/ru/excerpt/pulmonologiya-detskogo-vozrasta-problemy-i-resheniya-vyp-16-3819057/?page=7>.
4. Kaganov S.Yu. (ed.). *Bronchial asthma in children*. M.: Meditsina; 1999. 368 p. (In Russ.)
5. Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds.) *National Program: Bronchial asthma in children. Treatment Strategy and Prevention*. 5th ed. Moscow; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
6. Mizernitskiy Yu. L. Bronchial asthma. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. (ed.). *Chronic lung diseases in children*. Moscow: Practica; 2011. pp. 149–168. (In Russ.)
7. Haq I., Harris C., Taylor J., McKean M.C., Brodli M. Should we use montelukast in wheezy children? *Arch Dis Child*. 2017;102(11):997–998. doi: 10.1136/archdischild-2017-312655.
8. Mizernitskiy Yu. L. Key approaches to the treatment of bronchial asthma in children at the present stage. *Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2014;(4):25–27. (In Russ.)
9. Mizernitskiy Y.L., Sulaimanov S.A. Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):128–132. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132.
10. Csoma Z.I., Kharitonov S.A., Balint B., Bush A., Wilson N.M., Barnes P.J. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(13):1345–1349. Available at: https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_2/471.3.short.
11. Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilong S., Pajarn P., Jirapongsananuruk O., Komoltri C., Vichayanon P. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6–13 years. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(2):127–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980827>.
12. Marinich V.V., Mizernitskiy Yu.L. Effort-induced bronchospasm in teenage athletes. In: Mizernitskiy Yu. L. (ed.) *Pediatric pulmonology: problems and solutions*. Issue 15. Moscow: Medpraktika-M; 2016. pp. 217–221. (In Russ.) Available at: <https://www.books-up.ru/excerpt/pulmonologiya-detskogo-vozrasta-problemy-i-resheniya-vyp-15-3668632/?page=1>.
13. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., Habukawa C., Kitamura T., Katsunuma T., Fujisawa T. LePAT (Leukotriene and Pediatric Asthma Translational Research Network) investigators. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. *Allergol Int*. 2018;67(1):72–78. doi:10.1016/j.alit.2017.04.008.
14. Geppe N.A., Farber I.M. The use of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of bronchial asthma in infants. *Pul'monologiya = Russian pulmonology*. 2009;(5):115–118. (In Russ.)
15. Mizernitskiy Yu.L. Clinical significance of anti-leukotriene drugs in modern therapy of bronchial asthma in children. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2014;(3):16–18. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/klinicheskoe_znachenie_antileukotrienovykh_preparatov_v_sovremennoy_terapii_bronkhialnoy_astmy_u_det.html.
16. Mizernitskiy Y.L. Antileukotrienes in the treatment of bronchial asthma in children: expected and real success. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. (In Russ.) 2014;(14):46–49. doi: 10.21518/2079-701X-2014-14-46-49.
17. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;(161):73–76. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_1.l1ta-15.
18. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/ajrccm.200407-8940C.
19. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of ent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001;108(3):E48. Available at: https://www.researchgate.net/publication/11813615_Montelukast_a_Leukotriene_Receptor_Antagonist_for_the_Treatment_of_Persistent_Asthma_in_Children_Aged_2_to_5_Years.
20. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):370–376. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835bfa20.
21. Tenero L., Piazza M., Sandri M., Azzali A., Chinellato I., Peroni D., Boner A., Piacentini G. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(5):77–83. doi: 10.2500/aap.2016.37.3978.
22. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther*. 2008;(30):1026–1035. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.018.
23. Henderson W.R. Jr., Chiang G.K.S., Tien Y.-T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):718–728. doi: 10.1164/rccm.200501-0880C.
24. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F., Hendeles L., Boulet L.P., Wei L.X., Efthimiadis A.E., Zhang J., Hargreave F.E. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999;14(1):12–18. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a04.x.
25. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA*. 1998;279(15):1181–1186. doi: 10.1001/jama.279.15.1181.
26. Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care*. 2014;28(1):51–62. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005.
27. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;(6):37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037.
28. Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy*. 2003;(58):1268–1276. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00261.x.
29. Keskin O., Arik Yilmaz E., Motzkus C., Sackesen C., Lilly C.M., Kalayci O. The effect of montelukast on early-life wheezing: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(1):50–57. doi: 10.1111/pai.12822.
30. Ducharme F.M., Bénard B. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;22(50):pii:1702135. doi: 10.1183/13993003.02135-2017.
31. Haarman M.G., van Hunsel F., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(5). doi: 10.1002/prp.2341.

Информация об авторе:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких, 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: yulmiz@mail.ru

Information about the author:

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

Рациональный подход к терапии бронхиальной астмы у детей: что мы можем сделать для контроля заболевания?

Н.Г. Колосова[✉], e-mail: kolosovan@mail.ru

М.Д. Шахназарова, e-mail: marinashakh@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Резюме

Бронхиальная астма является наиболее распространенным среди хронических бронхолегочных заболеваний с гетерогенным проявлением симптомов. Несмотря на проведение базисной противовоспалительной терапии ИГКС, в том числе с последующим поэтапным добавлением других контролирующих методов лечения, у 40% пациентов сохраняются симптомы заболевания. Отсутствие контроля астмы способствует высокой заболеваемости, смертности и затратам на лечение, что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений. Тиотропий – антихолинергический бронхолитический препарат длительного действия – может представлять собой полезную альтернативу в терапевтическом лечении плохо контролируемой астмы как у взрослых, так у детей. В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность и безопасность тиотропия respimat soft mist inhaler в дозе 5 мг в различных вариантах лечения астмы у детей с 6-летнего возраста, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Все исследования астмы у детей проводились с помощью ингалятора respimat soft mist, генерирующий аэрозоль с высокой долей мелких частиц, что обеспечивает эффективное распределение и осаждение в легких. Скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с, а время выделения препарата удлинняется до 1,5 с. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта, существенно увеличивая количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути. 55% дозы тиотропия бромиды выделяется в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции – 52% от номинальной дозы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, контроль заболевания, антихолинергические препараты, м-холинолитики, М-рецепторы, тиотропиум, респимат

Для цитирования: Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д. Рациональный подход к терапии бронхиальной астмы у детей: что мы можем сделать для контроля заболевания? *Медицинский совет*. 2020;(1):140-144. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-140-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rational approach to the treatment of bronchial asthma in children: what can we do to control the disease?

Natalia G. Kolosova[✉], e-mail: kolosovan@mail.ru

Marina D. Shakhnazarova, e-mail: marinashakh@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Bronchial asthma is the most common among chronic bronchopulmonary diseases with heterogeneity in symptom profiles. Despite the delivery of baseline anti-inflammatory iGCS therapy, including the subsequent staged addition of other controlling treatment methods, symptoms of the disease persist in 40% of patients. Lack of asthma control results in high morbidity, mortality and treatment costs, which justifies the search for new therapeutic options to improve control and reduce the risk of future exacerbations. Tiotropium, a long-acting anticholinergic bronchodilator, can be a good alternative in the therapeutic treatment of poorly controlled asthma in both adults and children. Several clinical studies showed the efficacy and safety of Tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler at a dose of 5 mg in various asthma treatment options in children at 6 years old and over, who do not achieve asthma control with iGCS monotherapy at medium/high doses or with iGCS/LABA combination at medium/high doses. All asthma studies in children were conducted using Respimat Soft Mist Inhalers that generate an aerosol with a larger number of small particles, which ensures effective drug distribution and deposition in the lungs. The aerosol cloud velocity at the nozzle outlet of the inhaler is just 0.8 m/s, and the time period over which the aerosol is released is extended to 1.5 s. Moving slowly, aerosol particles more often avoid colliding with the posterior pharyngeal wall and tongue, which reduces the drug deposition in the oral cavity, significantly increasing the amount of active substance delivered to the air ways. 55% of the dose of tiotropium bromide is released in the form of particles with an optimal aerodynamic diameter, which guarantees a high level of lung deposition - 52% of the ex-valve dose.

Keywords: bronchial asthma, children, disease control, anticholinergics, m-anticholinergics, M-receptors, tiotropium, Respimat

For citation: Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D. A rational approach to the treatment of bronchial asthma in children: what can we do to manage the disease? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):140-144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-140-144.

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

ВВЕДЕНИЕ

Астма является одним из самых распространенных хронических респираторных заболеваний во всем мире, поражающим около 10% взрослого населения [1] и до 20% детей школьного возраста [2]. Ее распространенность широко варьируется и по статистике составляет от 1 до 18% в разных странах. По оценкам, около 300 млн человек во всем мире страдают от бронхиальной астмы, а к 2025 г. ожидается увеличение количества больных астмой на 100 млн [3, 4]. Заболеваемость астмой у детей в возрасте до 5 лет составляет 23 на 1000 населения в год и снижается среди молодых людей в возрасте от 12 до 17 лет. У взрослых заболеваемость среди женщин в 1,8 раза выше, чем у мужчин (4,9 на 1000 против 2,8 на 1000 соответственно), а в подростковом возрасте распространенность выше у мальчиков, чем у девочек [5].

Астма является клинически неоднородным заболеванием с точки зрения тяжести проявлений и персистирования симптомов, а также частоты/тяжести острых эпизодов [1, 2]. Тяжесть заболевания варьируется от легкой до тяжелой и зависит от объема лечения, необходимого для того, чтобы контролировать заболевание и поддерживать этот контроль в будущем. Тяжелая астма определяется как астма, требующая лечения высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИГКС), а также второго контролирующего препарата и/или системными кортикостероидами для предотвращения ее «неконтролируемого» течения, или астма, которая остается «неконтролируемой», несмотря на эту терапию [3, 6].

По имеющимся данным, у 40% всех пациентов с астмой сохраняются симптомы, несмотря на лечение в соответствии с рекомендациями монотерапии ИГКС с последующим поэтапным добавлением других контролирующих методов лечения, причем эта доля возрастает до > 50% у подростков [3]. Небольшая часть пациентов с плохо контролируемой астмой может страдать от частых симптомов астмы или обострений, несмотря на то, что они придерживаются высоких доз ИГКС в сочетании с другими контролирующими препаратами, что оправдывает диагноз тяжелой астмы. Эта группа, в частности, способствует высокой заболеваемости, смертности и затратам на лечение [7], что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений.

Течение астмы сопровождается повторяющимися эпизодами ухудшения симптомов, которые называются обострениями. Обострения астмы, также называемые «приступами астмы», можно определить как эпизоды, характеризующиеся постепенным увеличением или развитием симптомов астмы, таких как одышка, дистанционные свистящие хрипы, усиление кашля с выделением мокроты или без, стеснение в груди, сопровождающиеся снижением функции легких с последующей потерей контроля над астмой, что требует смены лечения [1, 2]. Обострения могут развиваться в любое время и при любой тяжести астмы. Частота обострений у астматиков зависит от таких факторов, как возраст, пол, фенотип астмы, воздействие триггеров окружающей среды и тяжесть заболевания.

У детей обострения чаще встречаются у мальчиков, а во взрослом возрасте женщины подвергаются более высокому риску обострения. Причина этого окончательно не определена, но возможна связь с половыми гормонами [3]. Разные пики сезонности при обострении астмы могут наблюдаться у детей и взрослых. Исследования с участием разных стран показали, что число посещений больниц с обострением астмы у детей увеличивается в сентябре вскоре после открытия школ (так называемая сентябрьская эпидемия) [2, 3]. В большинстве исследований этот сезонный характер объясняется синергетическим эффектом от отмены лечения, которая может возникнуть в течение лета, и эпидемий риновируса, которые происходят в этот период года [8]. Подобные исследования, проведенные среди взрослого населения, не представили убедительных доказательств сезонного пика обострений, причем обострения происходят в течение года [3].

Некоторые фенотипы астмы более склонны к развитию обострений. В частности, эозинофильная астма и ранняя атопическая астма представляют повышенный риск высокой частоты обострений (до 3,4 и 4,6 обострений в год соответственно). Дефицитные врожденные иммунные реакции также были предположены в качестве факторов риска частых/тяжелых эпизодов обострения у некоторых групп пациентов с астмой [3]. Кроме того, хотя обострения могут возникать при любой степени тяжести бронхиальной астмы, они чаще встречаются у пациентов с тяжелой формой астмы [1, 2].

В докладе Глобальной инициативы по астме (GINA) два основных мероприятия, рекомендованных для надлежащего лечения астмы, – это контроль симптомов астмы и уменьшение обострений [1]. Действительно, было показано, что контроль симптомов связан с будущим риском обострения в общей популяции [9]. Последующий анализ исследования GOAL (получение оптимального контроля астмы) показал, что как только контроль астмы будет достигнут в течение 8 недель, это может значительно снизить вероятность того, что он станет неконтролируемым, и что высокая стабильность в контроле астмы также связана с низкой вероятностью незапланированного использования ресурсов здравоохранения в будущем и улучшения качества жизни [10].

Тем не менее, как уже говорилось выше, в отчете GINA подчеркивается, что у некоторых пациентов возникают обострения, несмотря на хороший контроль симптомов. Факторы риска, которые увеличивают риск обострений у пациентов с астмой, включают неконтролируемые симптомы астмы, высокий уровень использования β_2 -агонистов короткого действия, отсутствие, плохое соблюдение или неправильное использование ИГКС, низкий FEV₁, серьезные социально-экономические проблемы, воздействие табачного дыма и аллергенов, сопутствующие заболевания (например, ожирение, риносинусит и аллергия), эозинофилия мокроты или крови, беременность, указания в анамнезе на лечение обострений астмы в отделении интенсивной терапии и одно или несколько серьезных обострений в предыдущем году [1, 2].

Ингаляционные глюкокортикоиды считаются препаратами первой линии для пациентов с астмой. В сочетании с ингаляционными агонистами бета2-адренорецепторов длительного действия (ДДБА) данная терапия может улучшить контроль над астмой у детей [2]. Однако длительное использование ДДБА может быть связано с различными нежелательными явлениями. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) обеспокоено безопасностью ДДБА, и они рекомендуют пациентам прекратить прием данной группы после контроля симптомов астмы¹ [11]. В связи с наличием вспомогательных и синергетических эффектов, обеспечиваемых перекрестным соединением между β_2 и мускариновыми рецепторами, тиотропий может представлять собой полезную альтернативу в терапевтическом лечении плохо контролируемой астмы как у взрослых, так и у детей.

Тиотропий является антихолинергическим бронхолитическим средством длительного действия, и многие исследователи считают, что эффект тиотропия превосходит эффект ДДБА [11, 12] и он может эффективно использоваться в лечении астмы у взрослых и детей с 6 лет.

В респираторном тракте доминирующая иннервация обеспечивается холинергическими парасимпатическими нервами, которые высвобождают ацетилхолин в качестве посредника. Эти парасимпатические стимулы переносятся блуждающим нервом в грудную клетку и в ганглии вблизи дыхательных путей. Наибольшая плотность постганглионарных нервов расположена вдоль бронхов, проксимальнее конечных бронхиол. Высвобождение ацетилхолина приводит к множественным эффектам в дыхательных путях, включая сокращение и пролиферацию гладких мышц дыхательных путей, образование слизи и выделение электролитов бокаловидными клетками и подслизистыми железами, увеличение частоты биения ресничек цилиарного эпителия и выброс провоспалительных медиаторов эпителиальными клетками, пролиферацию фибробластов и вазодилатацию [13, 14]. Преобладающими типами рецепторов для ацетилхолина являются никотиновые и мускариновые рецепторы. К настоящему времени идентифицировано пять подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), хотя в бронхиальном дереве присутствуют только три (M1–M3) типа рецепторов [15]. Рецепторы M1 преимущественно расположены в периферических дыхательных путях перибронхиальных ганглиев, тогда как рецепторы M2 и M3 в основном экспрессируются в крупных дыхательных путях на клетках гладких мышц дыхательных путей. Хотя рецепторы M1 и M3 регулируют сокращение гладких мышц, рецепторы M2 функционируют как ауторецепторы с ингибирующим действием на высвобождение ацетилхолина из холинергических нервов [16].

Тиотропий является единственным антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия, который был одобрен для лечения астмы в некоторых странах. Хотя он также связывается со всеми тремя мускари-

новыми рецепторами, он диссоциирует быстрее от M2, чем от M1 или M3 [11, 12, 16]. При максимальном эффекте, наступающем через 30–60 минут, его продолжительность блокирования холинергической передачи составляет около 35 ч, и поэтому возможен прием один раз в день [11].

В педиатрических пациентах современные руководства по лечению рекомендуют использовать ИГКС в качестве предпочтительного лечения с возможностью добавления антагониста лейкотриеновых рецепторов и/или ДДБА у пациентов с заболеванием средней тяжести (*рис.*) [2].

Первое исследование по изучению использования тиотропия у подростков с астмой было выполнено у 105 пациентов со средним возрастом 14 лет с умеренной персистирующей астмой на средних дозах ИГКС с или без антагонистов лейкотриеновых рецепторов [17]. Была проверена безопасность и эффективность 4-недельного дополнительного лечения тиотропием в дозах 1,25, 2,5 и 5 мг, вводимых с помощью respimat soft mist inhaler. Исследование продемонстрировало незначительное улучшение симптомов астмы, но значимое – показателей функции легких (FEV1, PEF) в группах 5 и 2,5 мг. Число нежелательных явлений не отличалось значительно, и не было зарегистрировано никаких серьезных АЕ, связанных с лекарственными средствами.

В дальнейшем в ряде исследований продемонстрирована эффективность и безопасность тиотропия respimat soft mist inhaler в дозе 5 мг в различных вариантах лечения астмы у детей с 6-летнего возраста [18].

Все исследования астмы у детей проводились с помощью ингалятора respimat soft mist. Это ручное устройство генерирует аэрозоль с высокой долей мелких частиц, что обеспечивает эффективное распределение и осаждение в легких. Благодаря своей уникальной конструкции давление в ингаляторе respimat создает механическая пружина, что позволяет увеличить давление и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с, а время выделения препарата удлиняется до 1,5 с. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта. Как следствие, существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленное в дыхательные пути [18, 19].

Еще одним важным преимуществом данного ингалятора является то, что 55% дозы тиотропия бромида выделяется в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции – 52% от номинальной дозы. Таким образом, respimat на сегодняшний день является одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути у детей и подростков. Недавно были опубликованы исследования как осаждения легких, так и манипуляций с ними, демонстрирующие пригодность ингаляционного устройства даже у детей младше 5 лет [19].

Ингаляционный тиотропий был сравнительно недавно включен в документ GINA в качестве дополнительной

¹ <http://www.fda.gov/>

- **Рисунок.** Ступенчатый подход к терапии БА у детей [8]
 ● **Figure.** Stepwise approach to managing BA in children [8]

Течение заболевания	Вариант фармакотерапии
Интерmittирующая или персистирующая Легкая	ИГКС низкие дозы [A] АЛР [A] Кромоны
Недостаточный контроль Хороший полный контроль ↓	
Персистирующая Среднетяжелая	Низкие и средние дозы ИГКС+ β_2 -агонист ДД [A] Удвоение дозы ИГКС [B] Низкие и средние дозы ИГКС + АЛР [D] Тиотропиум [A] Низкие и средние дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения [D] Моноклональные антитела к ИГЕ [A]
Недостаточный контроль Хороший полный контроль ↓	
Персистирующая Тяжелая	Высокие и средние дозы ИГКС [B] Средние и высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист ДД [A] Средние и высокие дозы ИГКС + АЛР [D] Тиотропиум [A] Средние и высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения [D] Моноклональные антитела к ИГЕ [A] Системные кортикостероиды [D]

терапии для взрослых с тяжелой астмой и национальные руководства лечения астмы у детей, но лишь немногие исследования продемонстрировали его эффективность и безопасность в педиатрической популяции. Наиболее значимые изменения отмечаются в параметрах функции легких и чаще при использовании дозы 5 мг по сравнению с более низкими дозами, в то время как клинические эффекты, измеренные по стандартизированным оценкам, показывают только незначительное улучшение. Одной из причин может быть относительно короткая продолжительность этих исследований, которая может не позволить оценить максимальный клинический эффект дополнительной терапии.

Включение тиотропиума респимат в программу лечения бронхиальной астмы у детей в возрасте 6 лет и старше позволит использовать препарат в базисной (контролирующей) терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Оценку эффективности тиотропиума респимат следует проводить не ранее чем через 3 месяца от начала терапии. Добавление тиотропиума респимат к терапии БА, включающей ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при atopической, неatopической БА, БА с ожирением и др.). По данным исследований, тиотропий респимат сопоставим с ДДБА по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов с особенностями заболева-

ния или триггерными факторами, такими как воздействие табачного дыма (активное или пассивное курение), обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы [20].

Хотя педиатрические исследования тиотропиума, опубликованные до настоящего времени, указывают на соответствующие клинические эффекты, необходимы дальнейшие исследования, чтобы ответить на дополнительные вопросы – выявление фенотипов астмы, лучше реагирующих на длительно действующие антихолинэргические препараты, индивидуальная реакция на ингаляционные антихолинэргические бронходилататоры по сравнению с β_2 -агонистами длительного действия и др. Кроме того, необходимо определить возможные фармакологические взаимодействия с ИГКС [21].

Все исследования подтвердили очень хороший профиль безопасности тиотропиума у взрослых и детей, долгосрочные данные о безопасности являются важным аспектом для дальнейших исследований и определения предикторов реакции на тиотропий. Тем не менее в качестве шага к более индивидуализированному подходу дополнительная терапия тиотропиумом может стать вариантом терапии в будущем у тех детей, у которых астма не отвечает должным образом на дополнительную терапию ДДБА или у тех, кто обеспокоен безопасностью применения ДДБА-терапии.



Поступила / Received 29.04.2019
 Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2019
 Принята в печать / Accepted 09.01.2020

Список литературы / References

- Reddel H.K., Pedersen S. (eds.). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>.
- Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.) *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds.) *National program: Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention*. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.). Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Morandi L., Bellini F., Papi A. Asthma: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel P.-R., Contoli M., López-Campos J.L. (eds.) *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society; 2017. pp. 1–12.
- Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3(1). Available at: <https://asthmapr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-016-0029-3>.
- Winer R.A., Qin X., Harrington T., Harrington T., Moorman J., Zahran H. Asthma Incidence among Children and Adults: Findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System Asthma Call-back Survey – United States, 2006–2008. *J Asthma*. 2012;49(1):16–22. doi: 10.3109/02770903.2011.637594.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520–1531. doi: 10.1111/all.12275.
- Johnston N.W., Sears M.R. Asthma exacerbations 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61:722–728. doi: 10.1136/thx.2005.045161.
- Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Peterson S., Östlund O., Sears M.R. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:600–608.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
- Bateman E.D., Bouquet J., Busse W.W., Clark T.J.H., Gul N., Gibbs M. et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy*. 2008;63(7):932–938. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01724.x.
- Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):733–740. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
- Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker M. et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606.
- Scott G.D., Fryer A.D. Role of Parasympathetic Nerves and Muscarinic Receptors in Allergy and Asthma. *Chem Immunol Allergy*. 2012;98:48–69. doi:10.1159/000336498.
- Quizon A., Colin A.A., Pelosi U., Rossi G.A. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anticholinergic agents the answer? *Curr Pharm Des*. 2012;18(21):3061–3085. doi: 10.2174/1381612811209023061.
- Quirce S., Dominguez Ortega J., Barranco P. Anticholinergics for treatment of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):84–93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997301>.
- Buets K.S., Fryer A.D. Muscarinic Receptor Antagonists: Effects on Pulmonary Function. *Handbook Exp Pharmacol*. 2012;208:317–341. doi: 10.1007/978-3-642-23274-9_14.
- Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M., Szefer S. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2015;16:20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
- Bickmann D., Kamin W., Sharma A., Wachtel H., Moroni-Zentgraf P., Zielen S. In Vitro Determination of Respimat Dose Delivery in Children: An Evaluation Based on Inhalation Flow Profiles and Mouth-Throat-Models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(1):76–85. doi: 10.1089/jamp.2014.1166.
- Kamin W., Frank M., Kattenbeck S., Moroni-Zentgraf P., Wachtel H., Zielen S. A Handling Study to Assess Use of the Respimat Soft Mist™ Inhaler in Children Under 5 Years Old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(5):372–381. doi: 10.1089/jamp.2014.1159.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М., Башкина О.А. и др. Применение тiotропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(4):77–84. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2017/tom-12-nomer-4/31631>.
- Geppe N.A., Kolosova N.G., Arkhipov V.V., Mizernitskiy Yu.L., Blokhin B.M., Bashkina O.A. et al. The use of tiotropium in basic therapy of bronchial asthma in children. Conclusion of the Expert Council of the Paediatric Respiratory Society. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2017;12(4):77–84. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2017/tom-12-nomer-4/31631>.
- Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016;22(1):74–79. doi: 10.1097/mcp.0000000000000229.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: kolosovan@mail.ru

Шахназарова Марина Далгатовна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: marinashakh@mail.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Childhood 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); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: kolosovan@mail.ru

Marina D. Shakhnazarova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Childhood 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); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: marinashakh@mail.ru

Ответы на тесты по теме «БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ»

1. Д	5. Д	9. В	13. Г	Задача
2. А	6. В	10. Б	14. А	1. Д
3. А	7. Б	11. А	15. Д	2. Б
4. Б	8. Д	12. Д	16. Д	3. Б

Пробиотики в лечении atopического дерматита у детей. Клинический опыт

Н.В. Некрасова^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2700-1690, e-mail: NNV4212@mail.ru

Е.Р. Спиркина¹, ORCID: 0000-0003-3074-6201, e-mail: elsprkn@yandex.ru

П.В. Некрасова², ORCID: 0000-0002-8795-6894, e-mail: pnekrasova@me.com

¹ Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области; 236006, Россия, Калининград, ул. Барнаульская, д. 6

² Wrocław Medical University; Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław, Poland

Резюме

Актуальность. Статья посвящена актуальной проблеме – лечению и профилактике atopического дерматита у детей, встречающегося в практике педиатра и дерматолога наиболее часто, занимая ведущие позиции среди заболеваний детского возраста. Распространенность atopического дерматита среди детского населения составляет около 20%. Для лечения atopического дерматита, наряду с диетой и лекарственной терапией, обсуждается возможность применения пробиотиков. Литературный анализ и практический опыт показывают значительную роль пробиотиков в профилактике и терапии пациентов с atopическим дерматитом. В связи с неблагоприятной экологической ситуацией, изменением характера питания, увеличением процента детей, находящихся на искусственном вскармливании, в мире наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний у детей.

Цель. Целью исследования было обоснование эффективности и безопасности применения пробиотиков для восстановления микробиоценоза кишечника в комплексной терапии и профилактике atopического дерматита у детей.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования представлены обзор литературных источников и клинические случаи комплексного лечения atopического дерматита с добавлением пробиотика Линекс для детей® к базисной терапии. Проводилась оценка клинических проявлений заболевания. Добавление Линекс для детей® способствовало заметному уменьшению характерных клинических проявлений заболевания, интенсивности зуда, разрешению высыпаний за более короткий срок по сравнению с пациентами, в лечении которых пробиотики не применялись.

Выводы. Таким образом, добавление пробиотика Линекс для детей® к базовой терапии atopического дерматита способствовало укорочению периода обострения заболевания и заметному улучшению клинической картины заболевания, что подтверждает перспективность и обоснованность применения пробиотических препаратов в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: пробиотики, atopический дерматит, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12)

Для цитирования: Некрасова Н.В., Спиркина Е.Р., Некрасова П.В. Пробиотики в лечении atopического дерматита у детей. Клинический опыт. *Медицинский совет*. 2020;(1):145-150. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-145-150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Probiotics in the treatment of atopical dermatitis in children. Clinical experience

Natal'ya V. Nekrasova¹, ORCID: 0000-0002-2700-1690, e-mail: NNV4212@mail.ru.

Elizaveta R. Spirkina¹, ORCID: 0000-0003-3074-6201, e-mail: elsprkn@yandex.ru.

Polina V. Nekrasova², ORCID: 0000-0002-8795-6894, e-mail: pnekrasova@me.com.

¹ Centre for Specialized Types of Medical Care of the Kaliningrad Region; 6 Barnaulskaya St., Kaliningrad, 236006, Russia.

² Wrocław Medical University; Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław, Poland

Abstract

Relevance. The article is devoted to a topical problem – treatment and prevention of atopical dermatitis in children, which occurs most often in the practice of pediatricians and dermatologists, taking leading positions among the diseases of childhood. The prevalence of atopical dermatitis among children's population is about 20%. To treat atopical dermatitis, along with diet and drug therapy, the possibility of using probiotics is being discussed. Literary analysis and practical experience show the significant role of probiotics in the prevention and treatment of atopical dermatitis patients. Due to the unfavourable environmental situation, changing nutrition patterns and increasing percentage of children on complementary feeding, there is a steady increase in allergic diseases in children worldwide.

Aim. The aim of the study was to justify the efficacy and safety of probiotics for the recovery of intestinal microbiocenosis in integrated therapy and prevention of atopical dermatitis in children.

Materials and methods. As materials of the study the review of the literature sources and clinical cases of complex treatment of atopical dermatitis with addition of probiotics Linex baby® to the basic therapy are presented. Clinical manifestations of the disease were assessed. Addition of probiotic Linex baby® contributed to a marked decrease in the typical clinical manifestations of the disease, the intensity of itching, and the resolution of rashes in a shorter period of time compared to patients in whom no probiotics were used.

Conclusions. Thus, the addition of probiotic Linex baby® to the basic therapy of atopical dermatitis contributed to a shortening of the period of exacerbation of the disease and marked improvement of the clinical picture of the disease, which confirms the prospects and feasibility of probiotic drugs in the treatment of this disease.

Keywords: probiotics, atopical dermatitis, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12)

For citation: Nekrasova N.V., Spirkina E.R., Nekrasova P.V. Probiotics in the treatment of atopical dermatitis in children. Clinical experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):145-150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-145-150.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

АтД является распространенным заболеванием (до 40% в структуре кожных заболеваний) во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах.

Заболеваемость АтД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АтД среди детского населения составляет около 20%, среди взрослого населения – 1–3%. Раннее формирование АтД в возрасте 2–6 мес. отмечается у 45% больных, в течение первого года жизни – у 60%. К 7 годам у 65% детей, а к 16 годам у 74% детей с АтД наблюдается спонтанная ремиссия заболевания. Важным является то, что у 20–43% детей с АтД в последующем возможно развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита¹.

В Калининградской области отмечается рост распространенности АтД у взрослых по сравнению с предыдущим годом на 50% и рост заболеваемости на 10%. Отмечается стабильно высокий уровень распространенности АтД у детей 0–14 лет по сравнению с таковым в РФ и превышение заболеваемости АтД у детей на 54% по сравнению с РФ. Показатели распространенности и заболеваемости у подростков незначительно превышают аналогичные показатели по стране (рис. 1, 2) [1].

Среди этиологических факторов главным является наследственная предрасположенность, которая приводит к нарушениям в системе иммунитета и кожного барьера, гиперчувствительности к аллергенам с повышенной выработкой медиаторов воспаления.

Механизм наследования в настоящее время остается не до конца изученным. В патогенезе развития АтД одно из решающих значений имеет нарушение транс-эпидермального барьера с уменьшением количества церамидов, а также жирных кислот, что приводит к

потере воды и ксерозу и, следовательно, к усилению кожного зуда. Среди факторов, поддерживающих хроническое течение АтД, следует отметить патологию органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выявляемую у 80–97% больных АтД, хронические очаги инфекции (50–60%), аллергические заболевания органов дыхания (30–40%) [2].

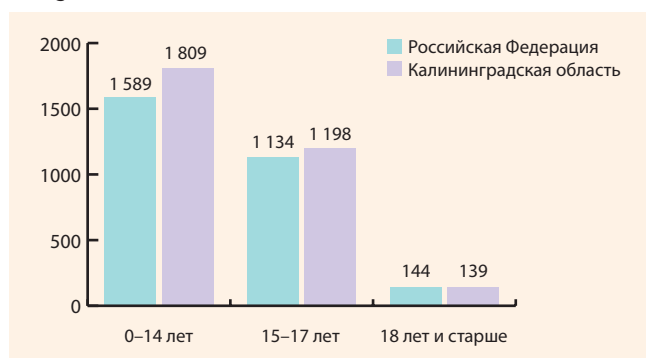
Результаты ряда исследований показали, что, наряду с активным участием кишечной микрофлоры в процессах переваривания и всасывания пищевых веществ, микробиом оказывает существенное влияние на формирование резистентности ЖКТ и, как следствие, на риск развития различных аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний и определяет особенности течения метаболических процессов в будущем [3].

Кишечная флора может способствовать развитию аллергических заболеваний путем непосредственного влияния на иммунные механизмы слизистой оболочки. Резидентные микроорганизмы, взаимодействующие с человеком на протяжении тысячелетий, контактируют с толл-подобными (TL) рецепторами слизистых оболочек ЖКТ. Активация TL-рецепторов влияет на секрецию цитокинов мукоцитами, воздействуя, таким образом, на дальнейший процессинг и презентацию антигенов бактериям клеткам хозяина, выработку и секрецию IgA, связанного с секреторным компонентом лизоцима и других биологически активных веществ [4]. Нарушение состава микробиоты кишечника у детей может привести к дисбалансу в системе Th1/Th2 в сторону Th1-клеточного ответа, что, в свою очередь, способно усугубить течение АтД.

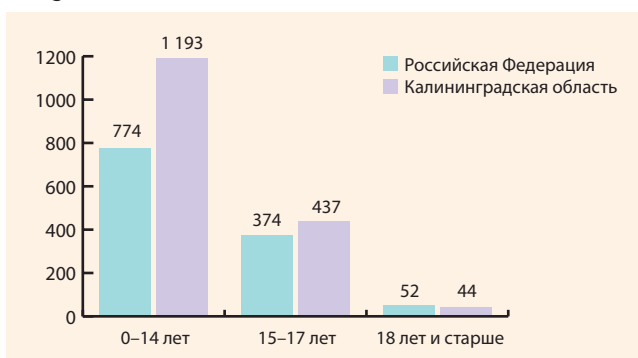
У 65% детей с АтД выявляются нарушения микрофлоры кишечника. Кроме того, изменение состава и уменьшение видового разнообразия представителей кишечной флоры нарушает проницаемость кишечной стенки, увеличивает проникновение пищевых антигенов. Вместе с тем повышенная антигенная нагрузка приводит к усилению воспаления в слизистой оболочке кишечника, влияя на иммунный ответ на антигены [5]. В то же время известно, что нарушение микробиоценоза кишечника повышает риск развития и ухудшает течение АтД.

¹ Дерматит атопический KP211. https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017.

● **Рисунок 1.** Распространенность АтД в РФ и КО в 2018 г.
● **Figure 1.** Prevalence of AD in the RF and KR in 2018



● **Рисунок 2.** Заболеваемость АтД в РФ и КО в 2018 г.
● **Figure 2.** Disease incidence in the RF and KR in 2018



Понимание важной роли кишечной микрофлоры в формировании АтД стало основой для рассмотрения возможного влияния на этот важнейший процесс с помощью пробиотиков. Подобно кишечной микрофлоре, пробиотики способны модулировать иммунный ответ. Экспериментально доказано, что пробиотики подавляют Th2-реакции, снижая уровень интерлейкинов (IL-4, IL-5, IL-13) [6].

Большинство рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов подтверждают положительные эффекты пробиотиков в улучшении тяжести АтД [7]. Потому включение пробиотиков в комплексную терапию пациентов с АтД является актуальным.

Ежегодно в Калининградской области на базе Центра специализированных видов медицинской помощи проходят лечение 65–70 детей со среднетяжелой и тяжелой степенью АтД. В схемы терапии таких детей мы обязательно включаем пробиотики. Учитывая главенствующую роль бифидофлоры в формировании иммунологической толерантности, при выборе пробиотика с целью профилактики пищевой аллергии следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим бифидобактерии младенческих штаммов, к которым относится хорошо изученный штамм *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) [8].

В ряде исследований было продемонстрировано, что *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) обладает высокой способностью к адгезии к слизистой кишечника, способствует снижению pH кала и повышению содержания короткоцепочечных жирных кислот, что обуславливает положительное влияние на состав микробиоты кишечника [8]. Бифидобактерии BB-12 взаимодействуют с иммунными клетками, способствуют созреванию дендритных клеток и повышают выработку IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ и TNF- α , повышают содержание секреторного IgA в фекалиях и сыворотке крови, что говорит о благоприятном влиянии штамма на иммунную функцию [8–13].

В исследовании Isolauri E. и соавт. применение обогащенной смеси, содержащей *B. animalis subsp. lactis* (BB-12), в течение 2 мес. приводило к достоверному улучшению состояния кожи в соответствии со шкалой SCORAD, а также повышению сывороточного уровня трансформирующего фактора роста бета-1 у детей с первого года жизни с развившейся экземой [14]. Клиническое исследование Kivjavainen P. и соавт. у детей с ранним началом АтД показало, что штамм *B. lactis* (BB-12) модулирует состав микрофлоры кишечника, что снижает выраженность аллергического воспаления [15]. Таким образом, *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) положительно влияет на течение АтД и способствует восстановлению микрофлоры кишечника у детей с АтД.

Поэтому в схемах терапии детей с АтД с целью коррекции и поддержки микробиоценоза кишечника мы используем пробиотики Линекс® Форте и Линекс для детей®, содержащие *B. animalis subsp. lactis* (BB-12). Ниже приведены клинические случаи терапии двух пациентов с диагнозом «АтД» с применением пробиотика Линекс для детей®, в каждом саше которого содержится только

$1,5 \times 10^9$ колониеобразующих единиц *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) и мальтодекстрина, при этом не содержит лактозы, красителей и других добавок. Пробиотик показан детям с рождения до 7 лет по 1 саше в день, детям 7–12 лет по 2 саше в день, рекомендуемая длительность приема 30 дней, при необходимости прием можно повторить через месяц.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

Больная Р., 11 лет

Поступила в 1-е дерматологическое отделение ЦСВМП 21.02.19 г. с жалобами на высыпания, локализуемые на лице, шее, верхних и нижних конечностях, туловище, сопровождающиеся зудом.

Анамнез жизни: у родственников заболеваний кожи не отмечает.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Сопутствующие заболевания: отсутствуют.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа.

Анамнез заболевания

- Страдает АтД с раннего детства.
- Обострения два раза в год, в осенне-весенний период.
- Последнее обострение (на момент поступления) в течение 1,5 мес., начало обострения связывает с погрешностями в диете.
- Лечилась амбулаторно, без выраженного эффекта, госпитализирована в связи с острым распространенным кожным процессом и неэффективностью амбулаторного лечения.

Локальный статус

- Процесс носит распространенный характер. Локализуется на коже лица, шеи, верхних конечностей, туловища, нижних конечностей.
- В указанных локализациях имеются множественные эритематозные, эритемо-папулезные очаги красного цвета с нечеткими границами, симметричные, склонные к слиянию. На фоне эритемы имеются эрозии, покрытые серозными корочками. Выражены проявления лихенификации (кожа грубая на ощупь, утолщена, шелушится, кожный рисунок усилен). Также имеются множественные экскориации (рис. 3).
- Дермографизм в очагах белый.

● **Рисунок 3.** АтД – острый распространенный кожный процесс, пациентка Р., 11 лет

● **Figure 3.** AD – acute disseminated skin process, patient R., 11 years old



Лабораторные данные

- ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови – без изменений, соответствует возрастным нормам.
- Анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий – не обнаружено.
- ИФА на суммарные антитела к антигенам лямблий – отрицательно.
- Кровь на IgE от 26.02.19 – 11 МЕ/мл.

Диагноз: «АтД, распространенная форма, тяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия. Вторичная инфекция».

Лечение

- Гипоаллергенная диета.
- Раствор хлоропирамина 1,0 мл в/м 2 р/сут, раствор хлорида натрия 0,9%-ный 200,0 мл + раствор сульфата магния 25%-ный 5,0 мл в/в, лоратадин 10 мг/сут – 14 дней.
- Пробиотик Линекс для детей® – 2 саше 1 р/сут – 14 дней.
- Наружно: 1%-ный раствор метиленового синего, мазь бацитрацин 250 МЕ/неомицин 5000 МЕ – 3 р/сут – 7 дней.
- Физиолечение: фототерапия 311 нм – 10 дней.

Результаты лечения

Высыпания разрешились практически полностью, пациентка выписана со значительным улучшением (рис. 4).

Рекомендовано: гипоаллергенная диета, продолжить

- **Рисунок 4.** Сравнение очагов распространенной формы АтД до и после лечения через 14 дней, пациентка Р., 11 лет
- **Figure 4.** Comparison of foci of disseminated form of AD before and after treatment in 14 days, patient R., 11 years old



курс приема Линекс для детей® в течение 16 дней. Контрольное посещение дерматолога через 3 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

Больная М., 8 лет

Поступила в 1-е дерматологическое отделение ЦСВМП 06.03.19 г. с жалобами на высыпания, локализуемые на верхних и нижних конечностях, сопровождающиеся зудом.

Анамнез жизни: у родственников заболеваний кожи не отмечает.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента, по поводу чего постоянно принимает препараты: монтелукаст

5 мг/сут, ипратропия бромид моногидрат/фенотерола гидробромид 20 кап/сут, будесонид 0,5 мг/сут.

Анамнез заболевания

- Страдает АтД с раннего детства.
- Обострения два раза в год, в осенне-весенний период.
- Последнее обострение (на момент поступления) в течение 2 нед., начало обострения связывает с погрешностями в диете.
- Лечилась амбулаторно, без выраженного эффекта, госпитализирована в связи с острым распространенным кожным процессом и неэффективностью амбулаторного лечения.

Локальный статус

- Процесс носит распространенный характер. Локализуется на коже верхних и нижних конечностей.
- В указанных локализациях имеются множественные эритемо-папулезные очаги красного цвета с нечеткими границами, симметричные, склонные к слиянию. Выражены проявления лихенификации (кожа грубая на ощупь, утолщена, шелушится, кожный рисунок усилен). Также имеются множественные экскориации. Дермографизм в очагах белый (рис. 5).

Лабораторные данные

- ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови – без изменений, соответствует возрастным нормам.
- Анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий – не обнаружено.
- ИФА на суммарные антитела к антигенам лямблий – отрицательно.

Диагноз «АтД, распространенная форма, тяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия. Вторичная инфекция. Бронхообструктивный синдром?».

Лечение

- Диета.
- Раствор хлоропирамина 1,0 мл в/м 1 р/сут, раствор хлорида натрия 0,9%-ный 200,0 мл + раствор сульфата

- **Рисунок 5.** Острый распространенный кожный процесс при АтД, пациентка М., 8 лет
- **Figure 5.** Acute disseminated skin process in AD, patient M., 8 years old



- **Рисунок 6.** Сравнение очагов распространенной формы АтД до и после лечения через 14 дней, пациентка М., 8 лет
- **Figure 6.** Comparison of foci of disseminated form of AD before and after treatment in 14 days, patient M., 8 years old



магния 25%-ный 5,0 мл + раствор эуфиллина 24%-ный 5,0 мл, лоратадин 10 мг/сут – 14 дней.

- Пробиотик Линекс для детей® – 2 саше 1р/сут – 14 дней.
- Наружно: мазь бацитрацин 250 МЕ/неомицин 5000 МЕ – 3 р/сут – 7 дней, крем пимекролимус 1%-ный – 14 дней.
- Физиолечение: фототерапия 311 нм – 10 дней

Результаты лечения

Высыпания разрешились практически полностью, пациентка выписана со значительным улучшением (рис. 6).

Рекомендовано: гипоаллергенная диета, продолжить курс приема Линекс для детей® в течение 16 дней. Контрольное посещение дерматолога через 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение в комплекс лечения детей с АтД среднетяжелого течения пробиотика Линекс для детей® способствовало значительной положительной динамике симптомов АтД.

Применение пробиотика Линекс для детей® в форме саше позволило в более короткие сроки привести к уменьшению симптомов АтД среднетяжелого течения у детей.

Таким образом, одним из перспективных направлений лечения АтД является применение пробиотических средств, благоприятно воздействующих на микрофлору кишечника и иммунную функцию.

Поступила / Received 13.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2020

Принята в печать / Accepted 26.01.2020

RU2001793824

Список литературы

- Кубанов А.А. Статистические материалы БУЗ ЦСМП. В: XIX съезд по дерматологии и косметологии. Москва, 18–21 июня 2019 г., М.; 2019.
- Горланов И.А., Заславский Д.В., Мильавская И.Р., Леина Л.М., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. *Детская дерматовенерология*. М.: Академия; 2012. Режим доступа: http://king-med.info/knigi/Dermatovenerologiya/book_3753/Detskaya_dermatovenerologiya-Gorlanov_IA_Zaslavskiy_DV_Milyavskaya_IR_Leina_LM_Olovyannikov_OV_Kulikova_SYu-2012-pdf.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2014;93(6):138–144. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/343/2014_6_4158.pdf.
- Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med*. 2002;196(12):1645–1651. doi:10.1084/jem.20021340.
- Корниенко Е.А. Пробиотики и пищевая аллергия. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):60–65. doi: 10.20953/1817-7646-2016-4-60-64.
- Felieszko W., Jaworska J., Rha R.D. et al. Probiotic – induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):498–505. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x.
- Rusu E., Enache G., Cursaru R., et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp and Therapeutic Medicine*. 2019;18(2):926–931. doi: 10.3892/etm.2019.7678.
- Jungersen M., Wind A. et al. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. *Microorganisms*. 2014;2(2):92–110. doi: 10.3390/microorganisms2020092.
- Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Distinct Bifidobacterium strains drive different immune responses in vitro. *Int J Food Microbiol*. 2010;138(1–2):157–165. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.023.
- Latvala S., Pietila T.E., Veckman V., Kekkonen R.A., Tynkynen S., Korpela R., Julkunen I. Potentially probiotic bacteria induce efficient maturation but differential cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *World J Gastroenterol*. 2008;14(36):5570–5581. doi: 10.3748/wjg.14.5570.
- Matsumoto M., Hara K., Benno Y. The influence of the immunostimulation by bacterial cell components derived from altered large intestinal microbiota on probiotic anti-inflammatory benefits. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2007;49(3):387–390. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00215.x.
- Holscher H.D., Czerkies L.A., Cekola P. et al. Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr*. 2012;36(1):106S–17S. doi: 10.1177/0148607111430817.
- Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res*. 2006;60(2):221–224. doi: 10.1203/01.pdr.0000228317.72933.db.
- Isolauri E., Arvola T., Suets T., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1604–1610. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x.
- Kirjavainen P.V., Arvola T., Salminen S.J., Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*. 2002;51(1):51–55. doi: 10.1136/gut.51.1.51.

References

- Kubanov A.A. Statistical materials of SBPHI CSTMC. In: XIX Congress on dermatology and cosmetology. Moscow, June 18–21, Moscow; 2019.
- Gorlanov I.A., Zaslavskiy D.V., Milyavskaya I.R., Leina L.M., Olovyannikov O.V., Kulikova S.Yu. *Detskaya dermatovenerologiya = Pediatric dermatovenerology*. Moscow: Academy; 2012. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Dermatovenerologiya/book_3753/Detskaya_dermatovenerologiya-Gorlanov_IA_Zaslavskiy_DV_Milyavskaya_IR_Leina_LM_Olovyannikov_OV_Kulikova_SYu-2012-pdf.
- Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Features of formation of intestinal microflora in infants. *Pediatr*. 2014;93(6):138–144. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/343/2014_6_4158.pdf.
- Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med*. 2002;196(12):1645–1651.

- 2002;196(12):1645–1651. doi:10.1084/jem.20021340.
5. Kornienko E.A. Probiotics and food allergy. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):60–64. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2016-4-60-64.
 6. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.D. et al. Probiotic – induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):498–505. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x.
 7. Rusu E., Enache G., Cursaru R., et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp and Therapeutic Medicine*. 2019;18(2):926–931. doi: 10.3892/etm.2019.7678.
 8. Jungersen M., Wind A. et al. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®). *Microorganisms*. 2014;(2):92–110. doi: 10.3390/microorganisms2020092.
 9. Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses *in vitro*. *Int J Food Microbiol*. 2010;138(1–2):157–165. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.023.
 10. Latvala S., Pietila T.E., Veckman V., Kekkonen R.A., Tynkkynen S., Korpela R., Julkunen I. Potentially probiotic bacteria induce efficient maturation but differential cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *World J Gastroenterol*. 2008;14(36):5570–5581. doi: 10.3748/wjg.14.5570.
 11. Matsumoto M., Hara K., Benno Y. The influence of the immunostimulation by bacterial cell components derived from altered large intestinal microbiota on probiotic anti-inflammatory benefits. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;49(3):387–390. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00215.x.
 12. Holscher H.D., Czerkies L.A., Cekola P. et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):106S–17S. doi: 10.1177/0148607111430817.
 13. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res*. 2006;60(2):221–224. doi: 10.1203/01.pdr.0000228317.72933.db.
 14. Isolauri E., Arvola T., Suets T., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1604–1610. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x.
 15. Kirjavainen P.V., Arvola T., Salminen S.J., Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*. 2002;51(1):51–55. doi: 10.1136/gut.51.1.51.

Информация об авторах:

Некрасова Наталья Васильевна, заслуженный врач Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части, врач-дерматовенеролог высшей категории, главный специалист Министерства здравоохранения Калининградской области по дерматовенерологии и косметологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области»; 236006, Россия, Калининград, ул. Барнаульская, д. 6; e-mail: NNV4212@mail.ru

Спиркина Елизавета Романовна, врач-дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области»; 236006, Россия, Калининград, ул. Барнаульская, д. 6; e-mail: elsprkn@yandex.ru

Некрасова Полина Вадимовна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Wrocław Medical University; Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław, Poland; e-mail: pnekrasova@me.com

Information about the authors:

Natal'ya V. Nekrasova, Honoured Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Medical Officer, Dermatovenerologist of the highest category, Chief Specialist of the Ministry of Health of the Kaliningrad Region for Dermatovenerology and Cosmetology, State Budgetary Health Institution "Center for Specialized Types of Medical Care of the Kaliningrad Region"; 6, Barnaulskaya St., Kaliningrad, 236006, Russia; e-mail: NNV4212@mail.ru.

Elizaveta R. Spirkina, dermatovenerologist, State Budgetary Public Health Institution "Center for Specialized Types of Medical Care in Kaliningrad Region"; 6, Barnaulskaya St., Kaliningrad, Russia, 236006; e-mail: elsprkn@yandex.ru.

Polina V. Nekrasova, 5th year student of the Faculty of Medicine, Wrocław Medical University; Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław, Poland; e-mail: pnekrasova@me.com.

Эффективность небулайзеров в терапии респираторного поражения дыхательных путей у детей разных возрастных групп

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

Д.Т. Шаяпова²

Э.Л. Рашитова¹, ORCID: 0000-0003-1450-8254, e-mail: elina-rashitova@gmail.com

Е.В. Волянюк¹, ORCID: 0000-0003-0644-5142, e-mail: evolanuk@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Центральная государственная клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

Резюме

Цель: изучить эффективность компрессорных небулайзеров в терапии респираторного поражения дыхательных путей у детей разных возрастных групп.

Материал и методы: основную группу составили 48 детей – средний возраст $9,7 \pm 4,3$ лет, которым в ходе лечения была применена небулайзерная терапия, в контрольную группу вошли 41 ребенок – средний возраст $10,8 \pm 4,7$ лет, которым ингаляционная терапия не проводилась. Наряду с общепринятой терапией, детям основной группы проводили сеансы ингаляционной терапии с использованием компрессорного небулайзера в двух режимах в зависимости от клинической симптоматики пациента: при бронхитах курс составлял 5–6 дней, при пневмонии – до 8–9 дней. С использованием небулайзера вводились физиологический раствор, ипратропия бромид, беродуал, пульмикорт, лазолван в режиме постоянного потока, а в случаях диагностированного риносинусита использовался режим пульсирующей подачи аэрозоля.

Результаты: при анализе клинической картины было выявлено, что у всех пациентов процесс принимал торпидное течение с длительным малопродуктивным кашлем, вязкой мокротой и стойко сохраняющимися аускультативными данными при незначительных сдвигах в общем анализе крови. Анализ полученных данных применения различных режимов лечения нозологических форм заболеваний у обследованных детей показал, что у пациентов основной группы клиническая симптоматика сочетания заболеваний легочной патологии и риносинуситов купировалась при применении режима пульсирующей подачи в сроки $6,1 \pm 0,7$ дней ($p < 0,05$), в случаях изолированных вариантов бронхитов и пневмонии применение режима постоянного потока позволило сократить сроки госпитализации детей до $82 \pm 7,4\%$ от нормативных показателей койко-дней.

Заключение: проведенные собственные исследования по эффективности ингаляционной терапии у детей выявили широкий диапазон клинического воздействия с помощью компрессорного небулайзера независимо от возраста пациента: клиническая симптоматика сочетания заболеваний легочной патологии и риносинуситов купировалась при применении режима пульсирующей подачи в более короткие сроки в сравнении с группой контроля без ингаляционной терапии, что позволило сократить сроки госпитализации детей в стационаре.

Ключевые слова: дети, бронхит, пневмония, риносинусит, компрессорные небулайзеры

Для цитирования: Закирова А.М., Пикуза О.И., Шаяпова Д.Т., Рашитова Э.Л., Волянюк Е.В. Эффективность небулайзеров в терапии респираторного поражения дыхательных путей у детей разных возрастных групп. *Медицинский совет*. 2020;(1):152-157. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-152-157.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of nebulizers in the treatment of respiratory tract infections in children of different ages

Alfiya M. Zakirova¹, ORCID: 0000-0003-2976-0807, e-mail: azakirova@gmail.com

Olga I. Pikuzha¹, ORCID: 0000-0001-5332-8630, e-mail: pdb-fp@yandex.ru

Dilyara T. Shayapova²

Elina L. Rashitova¹, ORCID: 0000-0003-1450-8254, e-mail: elina-rashitova@gmail.com

Ekaterina V. Volyanyuk¹, ORCID: 0000-0003-0644-5142, e-mail: evolanuk@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Central State Clinical Hospital No18; 2a, Zorge St., Kazan, Russia, 420073

Abstract

Objective: to study the effectiveness of compressor nebulizers in the treatment of respiratory tract respiratory infections in children of different age groups.

Material and methods: the main group consisted of 57 children – the average age was $9,7 \pm 4,3$ years, who were treated with nebulizer therapy using the compressor nebulizer during treatment, 32 children were included in the control group – the average age was $10,8 \pm 4,7$ years who have not been administered inhalation therapy. Along with conventional therapy, children of the main group underwent inhalation therapy using the compressor nebulizer in two modes, depending on the clinical symptoms of

the patient: for bronchitis, the course was 5–6 days, for pneumonia – up to 8–9 days. Using the compressor nebulizer, physiological saline, ipratropium bromide, berodual, pulmicort, lasolvan were injected in a constant flow mode, and in cases of diagnosed rhinosinusitis, a pulsed aerosol delivery regime was used.

Results: when analyzing the clinical picture, it was revealed that in all patients the process took a torpid course with prolonged unproductive cough, viscous sputum and persistently retained auscultatory data with insignificant changes in the general blood test. Analysis of the obtained data on the use of various treatment regimens for nosological forms of diseases in the examined children showed that in the patients of the main group the clinical symptoms of a combination of pulmonary diseases and rhinosinusitis were stopped when applying the pulsating delivery regimen in terms of $6,1 \pm 0,7$ days ($p < 0,05$), in cases of isolated variants of bronchitis and pneumonia, the use of a constant flow regime reduced the hospitalization of children to $82 \pm 7,4\%$ of the standard indicators of bed days.

Conclusion: our own studies on the effectiveness of inhalation therapy in children revealed a wide range of clinical effects using the compressor nebulizer, regardless of the age of the patient: the clinical symptoms of a combination of pulmonary diseases and rhinosinusitis were stopped by using a pulsating delivery regimen in a shorter time compared to the control group without inhalation therapy, which reduced the hospitalization of children in the hospital.

Keywords: children, bronchitis, pneumonia, rhinosinusitis, compressor nebulizers

For citation: Zakirova A.M., Pikuza O.I., Shayapova D.T., Rashitova E.L. Volyanyuk E.V. Effectiveness of nebulizers in the treatment of respiratory tract infections in children of different ages. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):152-157. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-152-157.

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Последние десятилетия ознаменовались совершенствованием небулайзерной техники для повышения эффективности лечения широкого круга патологических состояний, в том числе бронхообструктивного синдрома различной этиологии, стенозирующего ларинготрахеита, риносинусита, муковисцидоза, бронхоэктазии и других острых и хронических заболеваний [1–3].

Оптимальным способом поступления препарата в бронхиальное дерево в настоящее время рассматривается ингаляционное введение [4]. При этом происходит быстрое поступление лекарственного средства в дыхательные пути, его активность непосредственно в патологическом очаге, что, безусловно, способствует уменьшению регистрации нежелательных реакций [5]. На сегодня в пульмонологической практике все большую актуальность приобретает ингаляционная терапия с применением небулайзеров [6]. Теоретической основой метода небулайзерной терапии является тот факт, что аппарат обеспечивает быструю генерацию аэрозоля, доставку его в бронхиальное дерево и альвеолы при минимальных потерях лекарственного вещества. Метод достаточно прост в применении, надежен и доступен для использования в любую стадию заболевания во всех возрастных периодах жизни [7]. Особую актуальность небулайзерная терапия приобретает у детей раннего возраста.

Основными принципами действия компрессионных небулайзеров являются синтез и распыление небул аэрозоля с помощью сжатого газа (воздух или кислород), что позволяет мельчайшим частицам (средний размер 5 мкм) проникнуть во все отделы дыхательных путей. Необходимо отметить, что в распыленном виде препарат почти не оседает там, где сформировались эмфизема и ателектазы. Главными преимуществами небулайзерного лечения служат простое выполнение процедуры, быстрая доставка лечебной дозы ингалируемого средства, проникновение его в участки легких, вентиляция которых затруднена,

возможность проведения масочной ингаляции у детей с рождения. Положительным моментом является тот факт, что использование маски с целью введения муколитического препарата при воспалении верхних дыхательных путей способствует также улучшению реологии слизи носоглоточного секрета. Однако важно помнить, что использование маски при ингаляции уменьшает дозу препарата. Следовательно, у младенцев и детей раннего возраста необходимо использовать маску соответственно возрасту. Что касается терапии обструктивного синдрома, необходимо отметить неоспоримую эффективность небулайзерного лечения [8]. Особенностью данного патологического состояния следует считать существенное сужение дыхательных путей, что обуславливает необходимость проведения вначале ингаляции бронхолитиков, а через 15–20 минут – муколитических препаратов [6, 9].

Врачу нужно дифференцированно оценивать симптоматику поражения дыхательных путей с целью адекватного подбора рациональных методов терапии. В связи с этим при острых респираторных инфекциях обращает на себя внимание эффективность применения ингаляционной терапии. Поразительный прогресс в ингаляционной технике в последние 3–4 десятилетия в корне изменил подходы к терапии респираторной патологии [3, 10]. Повсеместное внедрение небулайзеров повысило эффективность и результативность терапевтических возможностей. Термин «небулайзер» в переводе с латинского языка означает туман («nebula») и представляет собой устройство, позволяющее диспергировать жидкое лекарственное средство в аэрозоль [11]. Широкое использование небулайзерного лечения в педиатрической практике вполне можно объяснить. Так, при небулизации препарата не возникает необходимости синхронизировать вдох с впрыскиванием аэрозоля и выполнять специальные дыхательные действия в отличие от применения дозированного ингалятора [7, 12].

В настоящее время существует несколько разновидностей небулайзеров [10]. Поскольку для небулизации жидкого лекарственного средства необходима энергия, то

в зависимости от ее вида принято выделять 3 основных класса: компрессорные, ультразвуковые и мембранные [7]. От типа устройства зависят скорость и качество доставки лекарственного средства в организм [11]. Так, в ультразвуковых небулайзерах для генерации аэрозоля используется энергия колебаний пьезокристалла. Эти устройства компактны, практически бесшумны и обеспечивают наиболее быстрое распыление аэрозоля. Однако под действием ультразвука возможно изменение физико-химических свойств антибактериальных препаратов и рекомбинантной ДНК-азы, широко применяемой в комплексной терапии, например у пациентов с муковисцидозом. Также к недостаткам ультразвуковых небулайзеров следует отнести большой остаточный объем. Это влечет за собой существенные потери препарата. Что касается мембранных небулайзеров, в них применяется вибрирующая пластина или мембрана, имеющая многочисленные мельчайшие отверстия, через которые жидкое лекарственное средство генерируется в аэрозоль [7]. К сожалению, высокая стоимость несколько ограничивает применение их в России.

В данной статье внимание авторов сконцентрировано преимущественно на характеристике компрессорных небулайзеров. Ингаляция целого ряда лекарственных препаратов возможна только с помощью компрессорного (струйного) небулайзера, использующего для продукции аэрозоля струю газа (воздуха или кислорода). Для оптимального выбора небулайзера необходимо учитывать такие его параметры, как аэродинамический диаметр частиц генерируемого аэрозоля, скорость создания воздушного потока, остаточный объем, время распыления раствора. Образовавшийся «первичный» аэрозоль попадает на систему отражателей, при этом образуется «вторичный» мелкодисперсный аэрозоль с размером частиц, позволяющим проникать в альвеолы [7].

Оптимальным для попадания в нижние дыхательные пути является аэрозоль с преимущественным содержанием частиц от 2 до 5 мкм. В спектре разнообразия различных ингаляторов особое внимание привлекает современный компрессорный ингалятор Pari, который предназначен для лечения заболеваний носовых пазух и верхних дыхательных путей согласно инструкции по применению небулайзеров. Данный ингалятор используется при терапии различных заболеваний: острые и хронические синуситы различной этиологии, риносинуситы, сочетанные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Конструктивной особенностью прибора является наличие двух компрессоров: для постоянной и пульсирующей подачи аэрозоля. Пульсирующая подача мелкодисперсного аэрозоля лекарственного средства осуществляется непосредственно в придаточной пазухе носа. При этом одновременно происходит увлажнение слизистой оболочки медикаментом. Для ингаляции с таким небулайзером можно проводить ирригационную терапию, использовать антибактериальные, муколитические, секретолитические и кортикостероидные препараты.

Модели данных небулайзеров распыляют лекарственное средство до диаметра 2,2–3,9 мкм и обеспечивают высокую скорость распыления (212–875 мг/мин), что

сокращает время проведения процедуры и позволяет проводить ингаляции в любом месте и в любое время. Эффективность ингаляции обеспечивается высокой респираторной фракцией, что позволяет проникать лекарственному веществу в дистальные отделы дыхательных путей [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность компрессорных небулайзеров в терапии респираторного поражения дыхательных путей у детей разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе пульмонологического отделения детского стационара ГАУЗ ЦГКБ № 18 г. Казани. Под наблюдением находилось 89 детей – 38 мальчиков и 51 девочка в возрасте от 2 до 17 лет – средний возраст $10,3 \pm 4,6$ лет, которые были сформированы в 2 группы с различными вариантами течения бронхитов и пневмонии, в том числе осложненными риносинуситами. Первую (основную) группу составили 48 детей – 21 мальчик и 27 девочек в возрасте от 2 до 16 лет – средний возраст $9,7 \pm 4,3$ лет, которым в ходе лечения была применена небулайзерная терапия на аппарате Pari Sinus. Во вторую (контрольную) группу вошли 41 ребенок – 17 мальчиков и 24 девочки в возрасте от 3 до 17 лет – средний возраст $10,8 \pm 4,7$ лет, которым ингаляционная терапия не проводилась. Постановка диагноза основывалась на тщательном анализе анамнестических данных пациента, клинических параметров, результатах параклинических и собственных исследований. Динамическое обследование включало ежедневное наблюдение за детьми в течение всего периода пребывания в стационаре. Наряду с педиатром, дети по показаниям осматривались узкими специалистами.

Поскольку в формировании бронхолегочной патологии имеют значение ante- и постнатальные факторы, особое внимание было уделено заболеваемости обоих родителей, течению беременности матерей, характеру вскармливания, наличию сопутствующих состояний и заболеваний, медицинским и социальным факторам. Учитывая, что в обследование были включены подростки, пристальное внимание было обращено на наличие вредных привычек.

Всем детям в ходе стационарного лечения при поступлении и выписке проводилось параклиническое обследование: общие анализы крови, мочи, копрограмма, а по показаниям – биохимический анализ крови. Инструментальные исследования включали рентгенографию органов грудной клетки в динамике, функцию внешнего дыхания с последующей компьютерной обработкой результатов.

Наряду с общепринятой терапией заболеваний нижних дыхательных путей, включающей по показаниям антибактериальную, антипиретическую, противокашлевую терапию, витаминотерапию, физиотерапию, детям основной группы проводили сеансы ингаляционной терапии с использованием компрессорного небулайзера Pari Sinus в двух режимах в зависимости от клинической

симптоматики пациента. При бронхитах курс ингаляционной терапии составлял в среднем 5–6 дней, тогда как при пневмонии сроки лечения небулайзерной терапии были более пролонгированными (до 8–9 дней). С использованием компрессорного небулайзера вводились физиологический раствор, ипратропия бромид, беродуал, пульмикорт, лазолван в режиме постоянного потока, а в случаях диагностированного риносинусита использовался режим пульсирующей подачи аэрозоля.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010: обработка вариационного ряда, вычисление средних арифметических величин и ошибки средней, показателей достоверности различий по критерию Стьюдента. Для получения объективных результатов был применен индивидуальный анализ цифровых данных в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ акушерского анамнеза родителей, как показали исследования, не был отягощен у подавляющего большинства обследованных детей. Большая часть их (70,1%) родились в срок, с нормальной массой тела, при этом 1,1% детей – в состоянии асфиксии. Находились на естественном вскармливании 83,1% детей. Установлено, что $37,1 \pm 4,2\%$ из общего числа наблюдаемых имели хронические очаги инфекции, преимущественно в виде тонзиллита, аденоидита и синусита. Повторные эпизоды заболевания у пациентов диагностировались 6–8 раз в течение года, а у 74,2% обследованных выявлялась высокая заболеваемость острыми респираторными инфекциями, достигающая 8 и более раз в течение года (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика обследованных детей по данным анамнеза

● **Table 1.** Characteristics of the examined children based on case history data

Параметры	Основная группа, % (N = 48)	Группа контроля, % (N = 41)
Акушерский анамнез		
37 недель и менее	$29,7 \pm 2,3^*$	$26,1 \pm 2,9$
38–40 недель	$67,6 \pm 4,9^*$	$71,5 \pm 5,8$
40 недель и более	$2,7 \pm 0,5^*$	$2,4 \pm 0,2$
Асфиксия при рождении	$0,3 \pm 0,02^{***}$	$1,7 \pm 0,1$
Анамнез жизни		
Естественное вскармливание	$71,4 \pm 4,2^{**}$	$89,3 \pm 6,3$
Искусственное вскармливание	$19,5 \pm 1,9^{***}$	$7,2 \pm 1,2$
Смешанное вскармливание	$9,1 \pm 0,9^{**}$	$4,5 \pm 0,7$
Хронические очаги инфекции	$39,2 \pm 2,9^*$	$34,1 \pm 3,2$
Заболеваемость острыми респираторными инфекциями более 8 раз в год	$76,7 \pm 5,2^*$	$69,3 \pm 4,1$

* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ по отношению к группе контроля

● **Таблица 2.** Клиническо-лабораторно-инструментальная характеристика обследованных детей

● **Table 2.** Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the examined children

Параметры	Основная группа, % (N = 48)	Группа контроля, % (N = 41)
Клиническая характеристика дебюта заболевания		
Субфебрильная температура	$23,4 \pm 1,3^{**}$	$32,6 \pm 1,8$
Фебрильная температура	$46,3 \pm 2,7^*$	$41,2 \pm 2,9$
Торпидное течение	100,0*	100,0
Малопродуктивный кашель	100,0*	100,0
Вязкая мокрота	100,0*	100,0
Лабораторно-инструментальная характеристика		
Снижение гемоглобина	$7,4 \pm 0,8^*$	$8,1 \pm 0,3$
Ускорение СОЭ	$67,2 \pm 4,5^*$	$59,4 \pm 3,8$
Нейтрофилез	$43,6 \pm 3,4^{**}$	$56,2 \pm 3,6$
Увеличение палочкоядерных нейтрофилов	$15,2 \pm 1,2^*$	$12,7 \pm 0,5$
Анэозинофилия	$19,6 \pm 1,7^{**}$	$12,1 \pm 0,8$
Лимфопения	$23,7 \pm 1,3^*$	$21,8 \pm 1,1$
Лимфоцитоз	$11,6 \pm 0,9^*$	$12,9 \pm 0,6$
Физикальные признаки бронхита или пневмонии	100,0*	100,0
Рентгенологически подтвержденный диагноз пневмонии	100,0*	100,0

* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ по отношению к группе контроля

Результаты общего анализа крови выявили отклонения от нормативных значений у $69,7 \pm 6,8\%$ пациентов в виде снижения гемоглобина в 7,9% случаев, умеренного лейкоцитоза – в половине случаев и ускорения СОЭ – в 61,8% случаев. Так, СОЭ увеличивался в крови у каждого второго ребенка на фоне нормативных показателей общего количества лейкоцитов. Данный факт был расценен нами как отражение гипореактивности ребенка, что согласуется с литературными данными [15]. Анализ «белой» крови также выявил в 49,4% случаев явления нейтрофилеза, в 13,5% случаев – увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, у 16,9% наблюдаемых – анэозинофилию, в 22,5% случаев – лимфопению и реже лимфоцитоз – у 12,4% пациентов.

Диагноз пневмонии устанавливался по данным физического обследования и рентгенологического контроля. Анализ показал, что лишь у 42,7% наблюдаемых дебют бронхита и пневмонии проходил с повышением температуры тела до фебрильных цифр. При анализе клинической картины было выявлено, что у всех пациентов процесс принимал торпидное течение с длительным малопродуктивным кашлем, вязкой мокротой и стойко сохраняющимися аускультативными данными при незначительных сдвигах в общем анализе крови (табл. 2).

Обобщая описанную клиническую картину обследованных пациентов, следует подчеркнуть, что, исходя из физикального обследования и гематологических показателей крови, в половине случаев регистрировалось состояние гипорезистентности: вялое течение воспалительного процесса на фоне малоизмененных показателей гемограммы, что согласуется с данными литературы [15].

Анализируя полученные данные применения различных режимов лечения нозологических форм заболеваний у обследованных детей, следует подчеркнуть эффективность использования небулайзерной терапии у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля. Так, если у пациентов основной группы клиническая симптоматика сочетания заболеваний легочной патологии и риносинуситов купировалась при применении режима пульсирующей подачи в сроки $6,1 \pm 0,7$ дней ($p < 0,05$), то в группе контроля регресс симптомов происходил в более продолжительные сроки $9,4 \pm 1,3$ дней. В случаях изолированных вариантов бронхитов и пневмонии применение режима постоянного потока позволило сократить сроки госпитализации детей до $82 \pm 7,4\%$ от нормативных показателей койко-дней (табл. 3).

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ эффективности использования различных режимов терапии заболеваний бронхолегочной системы у обследованных детей

● **Table 3.** Comparative effectiveness of various therapy regimens for bronchopulmonary diseases in the examined children

Параметры	Основная группа, дни (N = 48)	Группа контроля, дни (N = 41)
Бронхит + риносинусит	$6,0 \pm 0,4^{**}$	$9,7 \pm 1,4$
Пневмония + риносинусит	$6,4 \pm 0,7^*$	$9,2 \pm 1,3$
Бронхит	$5,9 \pm 0,3^*$	$8,9 \pm 1,2$
Пневмония	$6,2 \pm 0,6^*$	$8,6 \pm 1,1$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к группе контроля

Исходя из полученных наблюдений, мы убедились в высокой эффективности использования компрессорного небулайзера. Длительный личный опыт использования многообразных подходов к проведению небулайзерной терапии впервые показал значительное преимущество ингаляций аэрозолей различных лекарственных препаратов с помощью небулайзеров Pari Sinus, отличающихся

высоким качеством, степенью надежности и безопасности для лечения различной патологии органов дыхания, в том числе сочетанной, как у детей младенческого возраста, так и у подростков. Внимание привлекает широкий спектр охвата ингаляционной терапии детей разного возраста, включая детей периода раннего детства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из самых древнейших исцеляющих манипуляций является ингаляция. Спектр применения такой лечебной процедуры огромен, но в последние несколько десятилетий ее активно назначают при респираторных болезнях различной степени тяжести. Раньше аппаратные ингаляции были доступны только в лечебных учреждениях. Сегодня технологии не стоят на месте, и каждая семья может приобрести небулайзер для домашнего применения. Эффективность ингаляции обусловлена тем фактом, что лечебный раствор может воздействовать непосредственно на проблемную зону – ротовую полость, гортань, бронхи, альвеолы.

Небулайзерное лечение является одним из самых эффективных, поскольку благодаря ему осуществляется точная доставка лекарств в дыхательные пути. Что касается компрессорного ингалятора, он превращает жидкую лекарственную смесь в мелкодисперсный аэрозоль. При этом распыляющийся лекарственный раствор имеет диаметр частиц не более 5 мкм.

Современные небулайзеры адаптированы к индивидуальным потребностям пациентов любых возрастных групп и к решению любых терапевтических задач при проведении ингаляционной терапии. Неслучайно к ним отмечается высокая приверженность населения, поскольку они представляют эффективное направленное решение для комплексной терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Преимуществом некоторых компрессорных ингаляционных приборов является их многофункциональность, неинвазивность и непродолжительность процедуры, что обеспечивает комфортность целенаправленного лечения. Процедура ингаляции может быть рекомендована как в стационарных условиях, так и в условиях амбулаторно-поликлинической сети при тщательном соблюдении инструкции по применению.

Поступила / Received 19.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 28.12.2019
Принята в печать / Accepted 30.01.2020

Список литературы

- Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г., Белевский А.С., Батын С.З. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения. *Пульмонология*. 2016;26(4):389–397. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.
- Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. *Пульмонология*. 2011;(6):17–41. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/414>.
- Вавилова В.П., Караулова Т.А. Преимущества небулайзерной терапии при лечении детей с аденоидно-синуситной патологией. *Российская оториноларингология*. 2012;(3):29–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17902516>.
- Генпе Н.А., Мокина Н.А. Современная ингаляционная терапия. *Практическое руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 128 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008782050>.
- Трущенко Н.В., Белевский А.С. Какой небулайзер выбрать и как его использовать. *Астма и аллергия*. 2019;(3):19–21. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/asthma/Asthma_3_2019_19.pdf.
- Нурисламова Э.Н., Мельникова О.А. Небулайзер и ингаляционная терапия в детской практике. *Modern Science*. 2019;12(2):115–117. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41569474>.
- Колосова Н.Г., Генпе Н.А. Терапия небулайзерами в педиатрической практике. *РМЖ*. 2011;19(8):514–517. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Terapiya_nebulayzerami_v_pediatricheskoy_praktike.

8. Терехова Е.П., Бодня О.С., Терехов Д.В., Ненасева Н.М. Возможности небулайзерной терапии бронхиальной астмы. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2018;(1):30-39. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_nebulayzernoy_terapii_bronkhialnoy_astmy_.html.
9. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Логиневская Я.В., Батожагарлова Б.Ц., Козлова Л.А. Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей. *Лечащий врач*. 2011;(11):107-112. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/11/15435318>.
10. Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности небулайзерной терапии у детей. *Медицинский совет*. 2019;(2):87-89. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-87-89.
11. Фесенко О.В. Возможности современных меш-небулайзеров. *Consilium medicum*. 2018;20(11):52-54. Режим доступа: https://nebzmart.ru/local/documents/Фесенко_О_В_Возможности_современных.pdf.
12. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике. *PMJ*. 2013;21(29):1440-1445. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Nebulayzery_i_ingalyacionnaya_terapiya_v_pulymonologicheskoy_praktike.
13. Зайцев А.А., Харитонов М.А., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Современные возможности небулайзерной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(15):106-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-106-111.
14. Пикруза О.И., Закирова А.М. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике. *PMJ*. 2017;25(18):1312-1316. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_30397504_76778695.pdf.
15. Галимова Л.Ф., Пикруза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М., Самороднова Е.А. Индикаторная роль клеточного содержимого в назальном секрете при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей. *Лечащий врач*. 2017;(11):55-58. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/11/15436851>.

References

1. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Batyn S.Z. Mortality of respiratory disease in 2014–2015 and ways of its improvement. *Russian Pulmonology*. 2016;26(4):389-397. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.
2. Current inhalational devices for treatment of respiratory disease. Task Force report of European Respiratory Society and the International Society for Aerosols in Medicine. *Russian Pulmonology*. 2011;(6):17-41. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/414>.
3. Vavilova V.P., Karaulova T.A. Advantages of nebulizer therapy in the treatment of children with adeno-tonzillary pathology. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian otorhinolaryngology*. 2012;(3):29-32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17902516>.
4. Geppe N.A., Mokina N.A. Modern inhalation therapy. *Practical Guidelines for Doctors*. M.: GEOTAR-Media Publishers; 2012. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01008782050>.
5. Trushenko N.V., Belevskiy A.S. Which nebulizer to choose and how to use it. Asthma and allergies. 2019;(3):19-21. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_3_2019_19.pdf.
6. Nurislamova E.N., Melnikova O.A. Nebulizer and inhalation therapy in children's practice. *Modern Science*. 2019;12(2):115-117. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14569474>.
7. Kolosova N.G., Geppe N.A. Nebulizer therapy in pediatric practice. *RMZH = RMI*. 2011;19(8):514-517. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Terapiya_nebulayzerami_v_pediatricheskoy_praktike.
8. Terekhova E.P., Bodnya O.S., Terekhov D.V., Nenasheva N.M. Possibilities of nebulizer therapy for bronchial asthma. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya = Effective pharmacotherapy*. 2018;(1):30-39. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_nebulayzernoy_terapii_bronkhialnoy_astmy_.html.
9. Misernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Loginevskaya Y.V., Batozhargalova B.Ts., Kozlova L.A. Clinical efficacy of combination mucoactive expectorant therapy in children with acute lower respiratory tract respiratory infections. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2011;(11):107-112. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/11/15435318/>.
10. Misernitsky Yu.L. New opportunities for nebulizer therapy in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):87-89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-87-89.
11. Fesenko O.V. Possibilities of modern mesh nebulizers. *Consilium medicum*. 2018;20(11):52-54. (In Russ.) Available at: https://nebzmart.ru/local/documents/Фесенко_О_В_Возможности_современных.pdf.
12. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Nebulizers and inhalation therapy in pulmonological practice. *RMZH = RMI*. 2013;21(29):1440-1445. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Nebulayzery_i_ingalyacionnaya_terapiya_v_pulymonologicheskoy_praktike/.
13. Zaitsev A.A., Kharitonov M.A., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. Modern possibilities of nebulizer therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):106-111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-106-111.
14. Pikuza O.I., Zakirova A.M. Modern approaches to cough therapy in medical practice. *Breast cancer*. 2017;25(18):1312-1316. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_30397504_76778695.pdf.
15. Galimova L.F., Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Zakirova A.M., Samorodnova E.A. The indicator role of cell contents in nasal secretion in acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2017;(11):55-58. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/11/15436851/>.

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. Бултерова, д. 49; e-mail: azakirova@gmail.com

Пикруза 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. Бултерова, д. 49; e-mail: pdb-fp@yandex.ru

Шаяпова Дилара Тагировна, заведующая отделением детского стационара, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Центральная государственная клиническая больница №18»; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

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. Бултерова, д. 49; e-mail: elina-rashitova@gmail.com

Волянюк Екатерина Вячеславовна, студентка 4 курса педиатрического факультета кафедры педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; e-mail: evolanuk@mail.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, 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; e-mail: azakirova@gmail.com

Olga I. Pikuza, Dr. of (Med.), Professor, 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; e-mail: pdb-fp@yandex.ru

Dilyara T. Shayapova, Head of the Department of Children's Hospital, State Autonomous Healthcare Institution «Central State Clinical Hospital No. 18»; 2a, Zorge St., Kazan, Russia, 420073

Elina L. Rashitova, Laboratory Assistant, 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; 2a, Zorge St., Kazan, Russia, 420073; e-mail: elina-rashitova@gmail.com

Ekaterina V. Volyanyuk, 4th year student of the faculty of pediatrics, Chair for Pediatrics and Neonatology, 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; e-mail: evolanuk@mail.ru

Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста

И.Н. Захарова¹

А.Н. Цуцаева²

Л.Я. Климов^{✉2},

e-mail: klimov_leo@mail.ru

В.А. Курьянинова²

С.В. Долбня²

А.Л. Заплатников¹

Н.Е. Верисокина²

А.А. Дятлова²

Ш.О. Кипкеев²

А.К. Минасян²

Д.В. Бобрышев²

Г.С. Анисимов³

Р.О. Будкевич³

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

³ Северо-Кавказский федеральный университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

Резюме

Актуальность: иммуностропные эффекты холекальциферола опосредуются витамин-D-индуцируемым синтезом антимикробных пептидов (АМП), в частности β-дефензинов. Исследований, подтверждающих влияние обеспеченности витамином D на синтез АМП, в педиатрической клинической практике крайне мало.

Цель: анализ взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и продукцией АМП и оценка влияния приема препаратов холекальциферола на синтез дефензинов у детей раннего возраста.

Материалы и методы: Обследовано 108 здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, из которых адекватно обеспеченных витамином D (уровень кальцидиола более 30 нг/мл) – 34 (31,5%), с недостаточностью (от 20 до 30 нг/мл) – 40 (37,0%), дефицитом витамина D (от 10 до 20 нг/мл) – 27 (25,0%) и тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) – 7 (6,5%) детей. При наличии гиповитаминоза D с целью коррекции назначался месячный курс холекальциферола в дозах 2000–4000 МЕ/сут, а при нормальной обеспеченности – профилактический прием 1000 МЕ/сут. Трехкратно определялись показатели 25(OH)D, β1- и β2-дефензинов.

Результаты. На естественном вскармливании показатели β1-дефензина в 2,3 раза ($p < 0,05$), а β2-дефензина в 7,5 раза ($p < 0,001$) превосходят таковые у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

На фоне курса коррекции уровень β1-дефензина вырос с 3,3 [2,24–5,85] пг/мл до 3,7 [2,25–6,32] пг/мл ($p = 0,05$), а β2-дефензина – с 240,7 [86,77–686,64] пг/мл до 514,2 [468,19–1104,98] пг/мл ($p < 0,001$). Лечебные дозы холекальциферола способствовали более существенному приросту β1- и β2-дефензина, между суточной дозой витамина D и приростом β2-дефензина выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

Прием профилактической дозы холекальциферола 1000 МЕ/сут в течение 6 мес сопровождался дальнейшим увеличением продукции АМП – уровень β1-дефензина вырос в 2,4 раза ($p < 0,001$), а уровень β2-дефензина – в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями.

Выводы. Прием препаратов холекальциферола у детей раннего возраста сопровождается повышением уровня β-дефензинов – важнейших факторов врожденного иммунитета.

Ключевые слова: витамин D, холекальциферол, иммуностропные эффекты, антимикробные пептиды, дефензины, врожденный иммунитет

Для цитирования: Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Заплатников А.Л., Верисокина Н.Е., Дятлова А.А., Кипкеев Ш.О., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(1):158–169. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D and defensins production in infants

Irina N. Zakharova¹

Anna N. Tsutsayeva²

Leonid Ya. Klimov^{✉2},

e-mail: klimov_leo@mail.ru

Viktoriya A. Kur'yaninova²

Svetlana V. Dolbnya²

Andrey L. Zaplatnikov¹

Natal'ya E. Verisokina²

Anna A. Dyatlova²

Shamil' O. Kipkeyev²

Artyom K. Minasyan²

Dmitriy V. Bobryshev²

Georgiy S. Anisimov³

Roman O. Budkevich³

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

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ North-Caucasus Federal University; 1, Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Relevance: immunotropic effects of cholecalciferol are caused by vitamin-D-induced synthesis of antimicrobial peptides (AMP), in particular β-defensins. There are very few studies in pediatric clinical practice confirming the effect of vitamin D availability on AMP synthesis.

Aim: analysis of the correlation between vitamin D availability and AMP production and assessment of the effect of cholecalciferol medication intake on defensin synthesis in young children.

Materials and methods: 108 healthy children aged 1 month to 3 years were examined, of which 34 (31.5%) were adequately provided with vitamin D (calcidiol level over 30 ng/ml), 40 (37.0%) with insufficiency (20 to 30 ng/ml), 27 (25.0%) with vitamin D deficiency (10 to 20 ng/ml) and 7 (6.5%) with severe deficit (less than 10 ng/ml). In the presence of hypovitaminosis of vitamin D the monthly course of cholecalciferol in doses of 2000-4000 IU/day was prescribed for correction, and in normal provision – prophylactic administration of 1000 IU/day. The indices of 25(OH)D, β 1- and β 2-defensins were determined three times.

Results. On natural feeding, the rates of β 1-defensin are 2.3 times ($p < 0.05$) and β 2-defensin 7.5 times ($p < 0.001$) higher than those of children on artificial feeding.

Against the background of the correction course, the level of β 1-defensin increased from 3.3 [2.24-5.85] pg/ml to 3.7 [2.25-6.32] pg/ml ($p = 0.05$), and β 2-defensin from 240.7 [86.77-686.64] pg/ml to 514.2 [468.19-1104.98] pg/ml ($p < 0.001$). The treatment doses of cholecalciferol contributed to a more significant increase of β 1- and β 2-defensin; a direct correlation relationship ($r = 0.34$, $p < 0.05$) was found between the daily dose of vitamin D and the increase of β 2-defensin.

Reception of the prophylactic dose of cholecalciferol of 1000 IU/day during 6 months was accompanied by further increase of AMP production – the level of β 1-defensin increased 2.4 times ($p < 0.001$), and the level of β 2-defensin – 2.5 times ($p < 0.001$) in comparison with the initial values.

Conclusions. Administration of cholecalciferol preparations in children of early age is accompanied by an increase in the level of β -defensins – the most important factors of congenital immunity.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, immunotropic effects, antimicrobial peptides, defensins, congenital immunity

For citation: Zakharova I.N., Tsutsayeva A.N., Klimov L.Y., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Zaplatnikov A.L., Verisokina N.E., Dyatlova A.A., Kipkeyev S.O., Minasyan A.K., Bobryshev D.V., Anisimov G.S., Budkevich R.O. Vitamin D and defensins production in infants. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):158-169. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.

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

ВВЕДЕНИЕ

Влиянию витамина D на функции иммунной системы в последнее время уделяется огромное значение [1–9]. Первые упоминания о роли витамина D в механизмах иммунной защиты были предложены более 150 лет назад, когда в Британии обнаружили положительный клинический эффект при использовании рыбьего жира у больных туберкулезом [10].

Однако собственно роль витамина D как одного из иммуномодуляторов была обоснована лишь в 80-х годах XX столетия, когда впервые были обнаружены рецепторы витамина D (VDR) на поверхности ряда клеток иммунной системы, включая моноциты, Т- и В-лимфоциты [11]. На сегодняшний день рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены на поверхности практически всех иммунных клеток: CD4+ и CD8+ лимфоцитов, В-лимфоцитов, нейтрофилов, антигенпрезентирующих клеток, в том числе макрофагов и дендритных клеток [2, 9, 12, 13], делая их восприимчивыми к витамин-D-опосредованной модуляции.

Помимо прямого модулирующего действия на различные клетки иммунной системы, имеется еще один очень важный механизм, обеспечивающий иммуотропное действие витамина D, – влияние на продукцию антимикробных пептидов (АМП) [2, 13–18].

АМП представляют собой универсальные молекулы, являющиеся важнейшим звеном врожденного иммунитета. АМП принадлежат к группе эволюционно старейших механизмов защиты организма от чужеродных агентов и представлены группой относительно небольших по размеру пептидов, которые встречаются в организме всех млекопитающих, в том числе человека [18–21].

Очень большой и разнообразной группой представлены АМП, принадлежащие к семейству дефензинов. Дефензины являются амфипатическими молекулами, то есть их гидрофильные и гидрофобные участки четко

отделены друг от друга. Это свойство облегчает связывание и встраивание их в фосфолипидный бислой микроорганизмов [20, 22].

Вторичная структура дефензинов представлена β -складчатой антипараллельной структурой (β -листы, или складчатые слои), стабилизированной тремя внутримолекулярными дисульфидными мостиками между остатками цистеина. Наличие дисульфидных связей обеспечивает сохранение устойчивости молекул дефензинов к многочисленным лейкоцитарным и микробным протеиназам и сохранение антибиотических свойств в очаге воспаления [18–23]. Из-за различного расположения этих дисульфидных связей семейство дефензинов делят на три типа: α - (HNP, HD), β - (HBD) и θ -дефензины [18, 23, 24].

Пептиды из семейства β -дефензинов построены из 38–42 аминокислотных остатков и имеют молекулярную массу 4–5 кДа. Их третичная структура сходна с таковой α -дефензинов, но дисульфидные мостики у них расположены между остатками Cys1-Cys5, Cys2-Cys4 и Cys3-Cys6 [22, 23].

Первый β -дефензин человека был выделен в 1995 г. K.W. Bensch и соавт. из диализата гемофильтрата. Это был пептид, состоящий из 36 аминокислотных остатков, его обозначили HBD-1 (HumanBeta Defensin-1) [25]. Последующие β -дефензины принято обозначать, добавляя к аббревиатуре HBD порядковый номер по мере их открытия. На данный момент у человека известно шесть β -дефензинов (HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4, HBD-5 и HBD-6) [20, 26]. Основными продуцентами β -дефензинов являются различные эпителиоциты, в том числе кератиноциты. HBD, в частности, экспрессируются эпителиоцитами респираторного и урогенитального трактов, энтероцитами толстого кишечника, клетками роговицы, эпителиоцитами конъюнктивы [21]. Пептиды HBD-1, HBD-2, HBD-3 также экспрессируются моноцитами, макрофагами, дендритными и NK-клетками [18, 20, 21].

Непосредственный эффект противомикробной защиты АМП осуществляют путем неокислительного киллинга бактерий. Пептиды связываются с клеточной мембраной патогенных микроорганизмов благодаря электростатическому взаимодействию между их положительно заряженной мембраной и отрицательно заряженной липидной мембраной бактериальных клеток [27].

В многочисленных исследованиях продемонстрирована роль представителей семейства β -дефензинов в отношении бактерий, вирусов и грибов. В частности, показана бактерицидная активность β -дефензинов в отношении *S. Typhimurium* [28], in vitro показана значительная противомикробная активность против *E. coli* и *S. Typhi* [29, 30], против *Actinobacillus pleuropneumoniae* у свиней [31]. Доказана бактерицидная активность представителей семейства β -дефензинов в отношении бактерий, поражающих респираторный тракт: *H. Influenzae* [32, 33], *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* [33, 34].

Продemonстрировано снижение под действием β -дефензинов инфицированности клеток вирусом иммунодефицита человека [35, 36]. На фоне повышения продукции β -дефензинов происходит блокирование проникновения РС-вируса в клетку хозяина [37]. In vitro показано ингибирование вируса ветряной оспы *Varicella zoster* [38], продемонстрированы эффективность и механизмы действия в отношении *Candida albicans* [39, 40].

Помимо своего непосредственного противомикробного эффекта, дефензины могут активировать различные клеточные популяции для синтеза и секреции провоспалительных и иммунорегуляторных медиаторов [13, 21]. Они способны индуцировать секрецию цитокинов за счет участия в регуляции экспрессии генов соответствующих рецепторов. Показано, что HBD-2, HBD-3 и HBD-4, но не HBD-1 стимулируют кератиноциты человека, что, в свою очередь, способствует увеличению генной экспрессии и, как следствие, увеличению продукции интерлейкинов (IL-6, IL-10) и интерферонов (ИФН- α) [13, 21]. В то же время ингибирование HBD способствует снижению миграции и пролиферации кератиноцитов [21].

Помимо этого, показана роль β -дефензинов в снижении аллергических заболеваний, обусловленная влиянием на различные звенья воспаления [41–48]. Так, Dilek F. и соавт. показали, что уровни β -2-дефензинов среди детей с аллергическим ринитом были достоверно ниже по сравнению с группой контроля – 173,8 и 241,6 пг/мл соответственно ($p = 0,01$). Также была получена выраженная отрицательная корреляция между уровнями HBD-2 и степенью тяжести заболевания ($r = -0,78, p < 0,001$) [41].

В других исследованиях демонстрируется защитная роль β -дефензинов при atopическом дерматите [44–46] и бронхиальной астме [47, 48].

Продукция дефензинов начинается в рибосомах различных клеток организма в виде прекурсорных молекул, состоящих из 64–100 аминокислотных остатков [18, 21, 49]. В дальнейшем происходит модификация предшественников дефензинов в комплексе Гольджи, которая заключается в удалении части сигнальной последовательности и отщеплении определенных сегментов от

терминального региона молекулы [18, 21]. В результате этих преобразований формируется несколько молекулярных форм, создающих разнообразие АМП, из которых происходит образование фрагментов с наиболее мощным бактерицидным эффектом [21, 49].

Как упоминалось выше, экспрессия β -дефензинов может быть конститутивной и индуцибельной [18, 49]. При этом активация продукции β -дефензинов может происходить через TLR-зависимый путь, посредством активации TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 [18, 21, 50, 51], а также через TLR-независимый путь за счет активации рецепторов PAR (активируемый протеазой рецептор) [21, 22]. Помимо этого, активация синтеза β -дефензинов может происходить в результате воздействия витамина D – так называемая VDR-опосредованная индукция [13, 17, 52].

Рассматривается несколько вариантов влияния холекальциферола на продукцию АМП, однако большинство авторов придерживаются мнения о наличии рецепторов витамина D (VDR) в промоторной части генов, кодирующих синтез АМП из семейства дефензинов (DEF4A). Взаимодействие витамина D с VDR-промотором генов DEF4A обуславливает индукцию синтеза дефензинов [13, 18, 52].

Цель работы – анализ взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и продукцией АМП и оценка влияния приема препаратов холекальциферола на синтез дефензинов у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках регионального фрагмента фармако-эпидемиологического исследования ПОДНИЧОК-2, проводившегося в Северо-Кавказском федеральном округе, выполнен анализ зависимости уровней АМП из семейства β -дефензинов (β 1- и β 2-дефензины) от обеспеченности витамином D у детей раннего возраста.

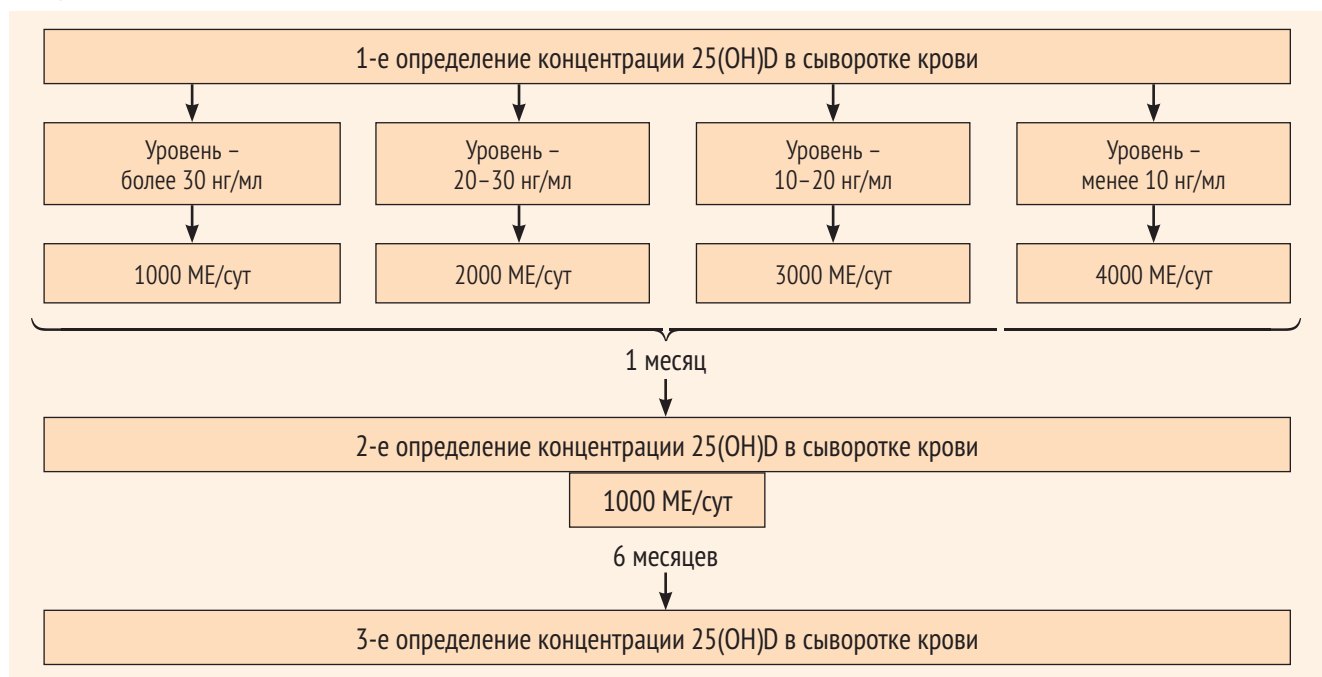
В исследовании приняли участие 108 условно здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет жизни, из которых 50 (46,3%) – первого года жизни, 30 (27,8%) – второго и 28 (25,9%) – третьего года жизни.

После получения результатов первого определения концентрации кальцидиола и АМП сыворотки общая группа пациентов была распределена на подгруппы в зависимости от исходной на момент начала исследования обеспеченности витамином D: пациенты с адекватной обеспеченностью витамином D – 34 (31,5%), с недостаточностью – 40 (37,0%) детей, дефицитом витамина D – 27 (25,0%) детей и тяжелым дефицитом 7 (6,5%) пациентов. Далее назначение лечебных доз препарата холекальциферола происходило дифференцированно в зависимости от исходной обеспеченности витамином D.

Схема назначения препаратов витамина D детям, вошедшим в исследование, на основании их исходной обеспеченности витамином D представлена на рис. 1.

На этапе коррекции статуса витамина D (второй этап исследования) детьми с гиповитаминозом D в течение 30 дней принимались так называемые лечебные дозировки препаратов холекальциферола, а детьми, у которых на первом этапе уровень обеспеченности соответствовал

- Рисунок 1. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D
- Figure 1. Scheme of prevention and correction of vitamin D deficiency



нормальному (более 30 нг/мл), – профилактическая доза – 1000 МЕ/сут. По истечении месяца приема пациенты были приглашены для повторного забора крови с целью определения эффективности проводимой коррекции недостаточности, а также оценки β 1- и β 2-дефенинов на фоне проводимой коррекции.

На третьем этапе исследования детям назначалась профилактическая доза водного раствора холекальциферола – 1000 МЕ/сут – длительностью курса 6 месяцев, после чего пациенты вновь приглашались для взятия крови с целью определения концентраций кальцидиола сыворотки и уровней антимикробных пептидов (β 1- и β 2-дефенинов). К концу третьего этапа исследования численность выборки составила 72 ребенка, что составило 66,7% от исходного числа детей, вошедших в группу.

Обеспеченность витамином D оценивалась на основании определения концентрации кальцидиола (25(OH)D) сыворотки крови методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA), выполненного в лаборатории научного центра «ЭФиС» г. Москвы.

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с критериями, отраженными в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018): концентрация кальцидиола сыворотки менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) – тяжелый дефицит витамина D; уровень кальцидиола сыворотки от 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л) – дефицит; концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (51–75 нмоль/л) – недостаточность; адекватный уровень витамина D определялся как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л); уровень с возможным проявлением токсичности – более 100 нг/л (более 250 нмоль/л);

абсолютно токсичный уровень – концентрация 25(OH)D более 200 нг/мл (более 500 нмоль/л) [53].

Содержание β 1- и β 2-дефенинов в образцах сыворотки крови определяли иммуноферментным методом («Сэндвич»-метод) с использованием набора реактивов SEB373Hu и SEA072Hu фирмы Cloud-CloneCorp.®(США/КНР) соответственно на мультимодальном ридере VarioskanFlash «ThermoFisherScientific» (США) в научно-исследовательской лаборатории «Нанобиотехнология и биофизика» Центра биотехнологического инжиниринга Северо-Кавказского федерального университета г. Ставрополя. Для оценки уровней β 1- и β 2-дефенинов нет общепринятых референсных значений.

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA 10.0. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q–75Q). В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t -критерий Стьюдента, при аномальном распределении в группах с количественными непараметрическими данными использовались U -критерий Манна – Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

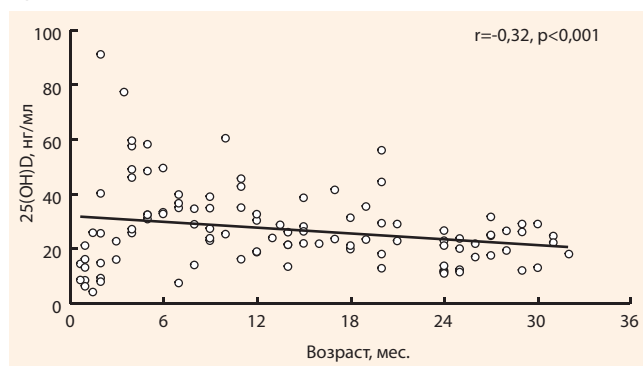
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная обеспеченность витамином D в анализируемой группе детей находилась в диапазоне недостаточности – медиана (Me [25Q–75Q]) составила 24,8 [17,6–32,5] нг/мл, средний уровень 25(OH)D сыворотки – $27,3 \pm 1,4$ нг/мл.

На рис. 2 представлена гистограмма распределения показателей 25(OH)D у включенных в исследование детей на первом этапе.

● **Рисунок 2.** Распределение показателей 25(OH)D у детей в зависимости от возраста

● **Figure 2.** Distribution of 25(OH)D indicators in children by age



Исходно оптимальный статус витамина D имели лишь 34 (31,5%) ребенка, в то время как у 40 (37,0%) детей была диагностирована недостаточность, у 27 (25,0%) – дефицит, а у 7 (6,5%) – тяжелый дефицит витамина D. Исходные показатели β 1-дефензина составили: медиана – 3,31 [2,24–5,85] пг/мл, средний уровень – $4,31 \pm 0,509$ пг/мл; уровень β 2-дефензина: медиана – 240,65 [86,77–686,64] пг/мл, средний уровень – $437,07 \pm 44,41$ пг/мл.

При анализе влияния приема профилактических доз препаратов холекальциферола на исходные уровни антимикробных пептидов выявлено, что медианы β 1-дефензина и β 2-дефензина у детей, принимавших препараты витамина D до включения в исследование, были выше по сравнению с детьми, не получавшими витамин D, соответственно обеспеченности витамином D.

Медиана уровня β 1-дефензина в группе детей, которым исходно не проводилась профилактика недостаточности витамина D, составила 3,2 [1,99–5,76] пг/мл, а в группе с исходным приемом препаратов витамина D – 3,3 [2,43–5,85] пг/мл ($p > 0,05$) (рис. 3А).

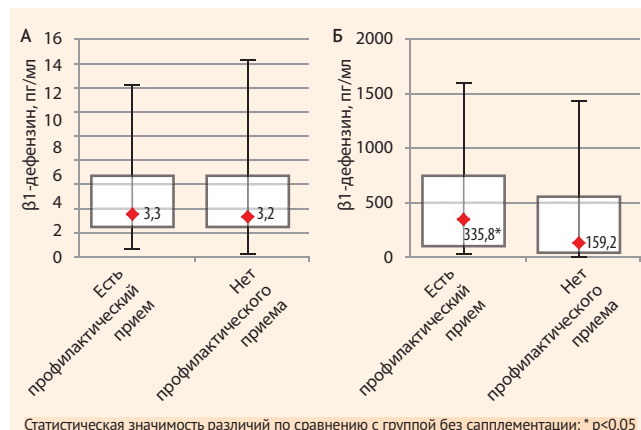
Сравнительный анализ показателей β 2-дефензина (рис. 3Б) показал, что дети, получавшие накануне первого определения препараты холекальциферола, имели достоверно большие значения β 2-дефензина по сравнению с детьми, не получавшими профилактические дозы препаратов холекальциферола – 335,78 [116,0–767,4] пг/мл и 159,21 [74,0–584,6] пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

В табл. 1 представлена зависимость исходной концентрации β -дефензинов от обеспеченности витамином D.

Анализ данных табл. 1 демонстрирует отсутствие прямой зависимости между исходными показателями 25(OH)D

● **Рисунок 3.** Уровни β 1-дефензина (А) и β 2-дефензина (Б) у детей раннего возраста в зависимости от исходного приема препаратов холекальциферола

● **Figure 3.** Levels of β 1-defensin (A) and β 2-defensin (B) in young children depending on the initial administration of cholecalciferol drugs



и β -дефензинов. Объяснением этому факту может служить то, что в группе с дефицитом витамина D относительно больше детей, находящихся на естественном вскармливании, являющемся независимо от холекальциферола мощнейшим индуктором гуморальных факторов врожденного иммунитета, к числу которых принадлежат АМР.

На рис. 4 представлены возрастные особенности уровней β -дефензинов у детей на протяжении первого – третьего года жизни.

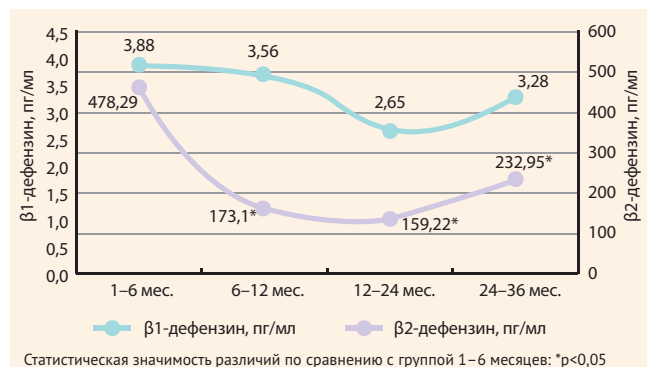
Наблюдается схожесть кривых медиан кальцидиола и β -дефензинов у детей раннего возраста. В частности, наиболее высокий исходный уровень β 1- и β 2-дефензинов выявлен у детей первых 6 месяцев жизни, что обусловлено в большей степени как колонизацией микроорганизмами слизистых оболочек и кожи детей после рождения, способствующей синтезу АМР через TLR, так и более высокой частотой естественного вскармливания в этом возрасте и наличием дополнительных иммуностропных факторов грудного молока, которые независимо от уровня 25(OH)D стимулируют продукцию дефензинов. Медиана β 1-дефензина в группе детей первых 6 месяцев составила 3,88 [0,79–4,24] пг/мл, средний уровень составил $4,55 \pm 1,33$ пг/мл, медиана β 2-дефензина – 478,29 [113,53–994,83] пг/мл, средний уровень – $634,67 \pm 105,67$ пг/мл.

● **Таблица 1.** Зависимость уровней β -дефензинов от обеспеченности витамином D

● **Table 1.** Dependence of β -defensin levels on vitamin D availability

Обеспеченность витамином D	β 1-дефензин, пг/мл	β 2-дефензин, пг/мл
	Me [25Q–75Q]	Me [25Q–75Q]
Менее 20 нг/мл, n – 34	3,59 [2,12–5,86]	570,13 [123,05–1144,71]
20–30 нг/мл, n – 40	3,88 [2,7–4,36]	232,95 [52,21–527,63]
Более 30 нг/мл, n – 34	2,57 [1,87–3,38]	162,29 [88,32–345,2]

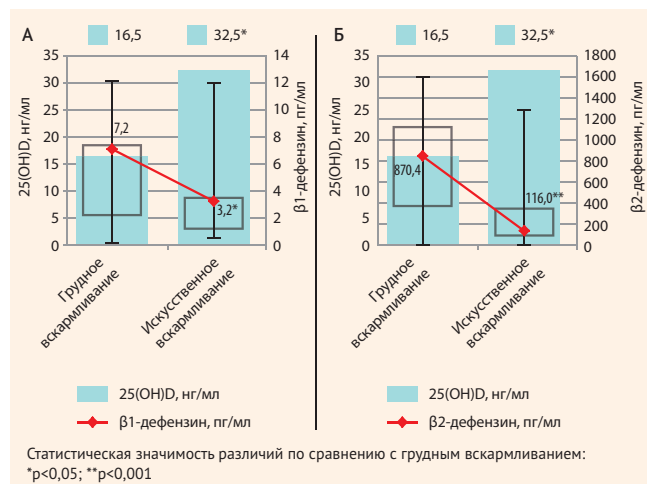
● **Рисунок 4.** Зависимость уровней β 1-дефензина и β 2-дефензина от возраста пациентов
 ● **Figure 4.** Dependence of β 1-dephensin and β 2-dephensin levels on patient age



С возрастом уровень как β -1-, так и β -2-дефензинов достоверно снижался параллельно снижению концентрации 25(OH)D сыворотки крови, составляя к третьему году 3,28 [2,9–4,0] пг/мл ($p<0,05$) и 206,59 [101,5–684,0] пг/мл ($p<0,05$) соответственно.

Интересным и крайне важным является анализ зависимости уровней β -дефензинов у детей первого года жизни от вида вскармливания (рис. 5).

● **Рисунок 5.** Зависимость уровней β 1-дефензина (А) и β 2-дефензина (Б) от вида вскармливания среди детей первого года жизни
 ● **Figure 5.** Dependence of β 1-dephensin (A) and β 2-dephensin (B) levels on the type of feeding among children of the first year of life



Известно, что дети первого года жизни, находящиеся на грудном вскармливании, имеют худший статус витамина D, при этом данная группа детей представлена в основном пациентами с гиповитаминозом D. Тем не менее уровни как β 1-, так и β 2-дефензина у детей на грудном вскармливании были достоверно выше по сравнению с детьми на искусственном вскармливании, что объясняется как наличием в грудном молоке самих АМП [54, 55], так и присутствием в материнском молоке других компонентов

врожденного иммунитета, включая различные цитокины, рецепторы, иммуноглобулины, микроорганизмы и другие, которые способны индуцировать синтез АМП [55].

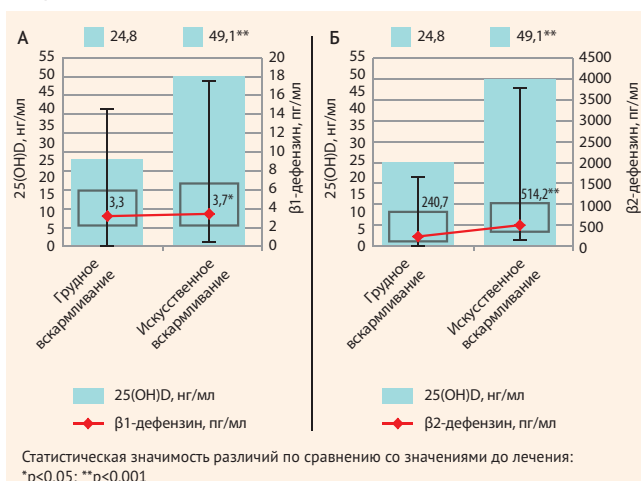
В общей группе пациентов по итогам курса коррекции недостаточности витамина D препаратами холекальциферола наблюдался значительный прирост уровня 25(OH)D сыворотки крови – с 24,8 [17,6–32,5] нг/мл до 49,1 [39,7–69,8] нг/мл ($p<0,001$). При анализе динамики в зависимости от назначенной дозы зафиксировано, что средний прирост 25(OH)D при приеме холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут составил 4,7 [7,9–8,1] нг/мл, при приеме 2000 МЕ/сут – 23,3 [14,3–33,1] нг/мл ($p = 0,0013$). Использование витамина D в дозе 3000 МЕ/сут сопровождалось приростом кальцидиола на 43,9 [27,6–57,4] нг/мл ($p = 0,00011$), а в дозе 4000 МЕ/сут – на 86,3 [71,5–95,3] нг/мл ($p = 0,002$). Получена положительная корреляция между приростом 25(OH)D и суточной дозой холекальциферола – $r = 0,67$ ($p<0,001$).

На фоне месячного курса приема препаратов витамина D параллельно увеличению концентрации кальцидиола сыворотки наблюдался прирост показателей как β 1-, так и β 2-дефензинов (рис. 6 А-Б).

В частности, средний уровень β 1-дефензина вырос с 3,3 [2,24–5,85] пг/мл до 3,7 [2,25–6,32] пг/мл ($p = 0,05$). Динамика β 2-дефензина была более существенной: до терапии медиана составляла 240,7 [86,77–686,64] пг/мл, после курса коррекции – 514,2 [468,19–1104,98] пг/мл ($p<0,001$). Обращает на себя внимание, что во всех анализируемых группах (от 1000 до 3000–4000 МЕ/сут) отмечался положительный прирост как β 1-дефензина, так и β 2-дефензина.

Месячный курс приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сут сопровождался приростом уровня β 1-дефензина с 2,57 [1,87–3,38] пг/мл до 3,59 [2,0–4,98] пг/мл ($p>0,05$). Лечебные дозы витамина D способствовали значимому увеличению концентрации β 1-дефензина: при использо-

● **Рисунок 6.** Динамика β 1-дефензина (А) и β 2-дефензина (Б) на фоне месячного курса приема препаратов холекальциферола
 ● **Figure 6.** Dynamics of β 1-defensin (A) and β 2-defensin (B) on the background of the monthly course of cholecalciferol drugs intake



вании 2000 МЕ/сут уровень $\beta 1$ -дефензина вырос с 3,88 [2,7–4,36] пг/мл до 4,12 [2,1–6,14] пг/мл ($p = 0,05$), а при назначении 3000–4000 МЕ/сут – с 3,59 [2,1–5,86] пг/мл до 4,07 [3,95–8,79] пг/мл ($p < 0,01$).

Динамика уровня $\beta 2$ -дефензина на фоне курсового приема препаратов холекальциферола в зависимости от дозы была еще более существенной. В частности, назначение профилактической дозы витамина D (1000 МЕ/сут) способствовало увеличению медианы $\beta 2$ -дефензина со 162,29 [88,32–345,2] пг/мл до 450,46 [357,71–505,68] пг/мл ($p = 0,00098$), прием 2000 МЕ/сут – с 232,95 [52,21–527,63] пг/мл до 505,24 [264,76–1034,1] пг/мл ($p = 0,0097$). Коррекция исходного дефицита витамина D сопровождалась увеличением уровня $\beta 2$ -дефензинов с 570,13 [123,05–1144,71] пг/мл до 644,65 [380,96–1072,35] пг/мл ($p = 0,039$). Выявлена прямая корреляционная связь между суточной дозой холекальциферола и приростом $\beta 2$ -дефензина – $r = 0,34$ ($p < 0,05$).

По итогам месячного курса коррекции, в отличие от исходных, показатели как $\beta 1$, так и $\beta 2$ -дефензинов отчетливо коррелируют с обеспеченностью витамином D (табл. 2).

● **Таблица 2.** Зависимость уровней β -дефензинов от обеспеченности витамином D после курса коррекции

● **Table 2.** Dependence of β -dephensin levels on vitamin D availability after the correction course

Обеспеченность витамином D	$\beta 1$ -дефензин, пг/мл	$\beta 2$ -дефензин, пг/мл
	Me[25Q–75Q]	Me[25Q–75Q]
менее 20 нг/мл, n – 5	3,35* [3,1–4,48]	323,46* [260,61–708,54]
20–30 нг/мл, n – 6	4,93 [2,84–6,79]	380,55* [238,15–931,17]
более 30 нг/мл, n – 61	4,18 [2,16–5,8]	522,78 [350,16–996,14]

Статистическая значимость различий по сравнению группой оптимальной обеспеченности: * $p < 0,05$

Максимальные уровни $\beta 2$ -дефензинов выявлены у детей с нормальной обеспеченностью, они в 1,37 раза выше, чем у детей с недостаточностью ($p < 0,05$) и в 1,62 раза выше, чем у детей с дефицитом витамина D ($p < 0,05$). Корреляционная связь между 25(OH)D и уровнем $\beta 1$ -дефензина в сыворотке крови по итогам второго этапа исследования составила $r = 0,39$ ($p < 0,01$), а между кальцидиолом и уровнем $\beta 2$ -дефензина $r = 0,42$ ($p < 0,01$).

На фоне профилактического приема препаратов витамина D в общей группе пациентов произошло снижение концентрации 25(OH)D сыворотки крови относительно результатов после курса коррекции лечебными дозами – медиана в третьей точке составила 28,9 [24,7–36,8] нг/мл по сравнению с результатами во второй точке исследования – 49,1 [39,7–69,75] нг/мл ($p < 0,001$).

Обнаруженная динамика обусловлена прежде всего снижением комплаенса приема препаратов холекальциферола родителями детей. В частности, к моменту заключительного забора крови лишь 12 (17,1%) из 70 дошедших до конца третьего этапа исследования детей продолжали принимать рекомендованные профилактические дозы препаратов холекальциферола, в то время

как 58 (82,9%), несмотря на рекомендации, прервали профилактический прием препаратов витамина D. Закономерно, что между комплаентными пациентами и детьми, прервавшими курс профилактики, выявлена существенная разница в уровне 25(OH)D в третьей точке исследования – 45,15 [29,8–51,3] нг/мл и 27,3 [24,3–34,9] нг/мл соответственно ($p < 0,01$).

В то же время концентрация АМП на фоне профилактического курса холекальциферола продолжала возрастать. Прием витамина D способствовал увеличению концентрации $\beta 1$ -дефензина в 2,4 раза по сравнению с исходным значением – с 3,3 [2,24–5,85] пг/мл до 7,8 [6,24–10,39] пг/мл ($p < 0,001$). По сравнению с результатами после курса коррекции прирост $\beta 1$ -дефензина составил 4,82 [1,07–7,6] пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 7).

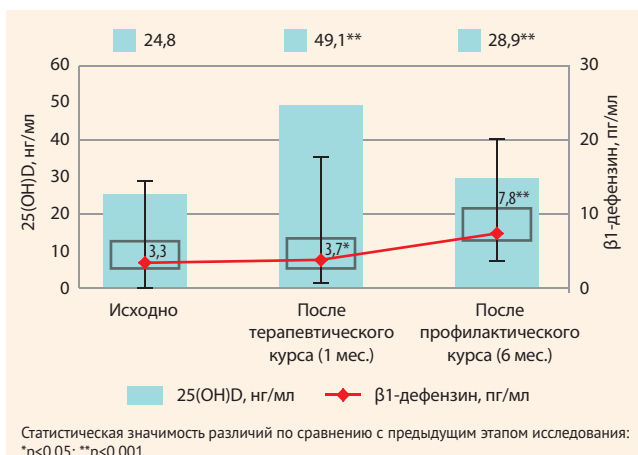
Динамика 25(OH)D и $\beta 2$ -дефензина на фоне терапевтического и профилактического курса приема витамина D представлена на рис. 8.

Уровень $\beta 2$ -дефензина на фоне профилактического приема витамина D также увеличился с 514,2 [344,08–1038,8] пг/мл до 586,0 [475,52–1135,58] пг/мл ($p < 0,001$). При этом прием детьми раннего возраста холекальциферола на протяжении полугода способствовал увеличению концентрации $\beta 2$ -дефензина практически в 2,5 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$).

По-видимому, в комплексе факторов, необходимых для инициации синтеза АМП, необходимо создание оптимальной обеспеченности 25(OH)D, что в нашем исследовании произошло на фоне месячного курса коррекции гиповитаминоза D и было зафиксировано во второй точке исследования. Дальнейший прием профилактических доз холекальциферола, несмотря на постепенное снижение 25(OH)D, не приводит к падению уровней АМП, что, по всей видимости, объясняется возможностью создания некоторого пула дефензинов на фоне оптимального статуса витамина D.

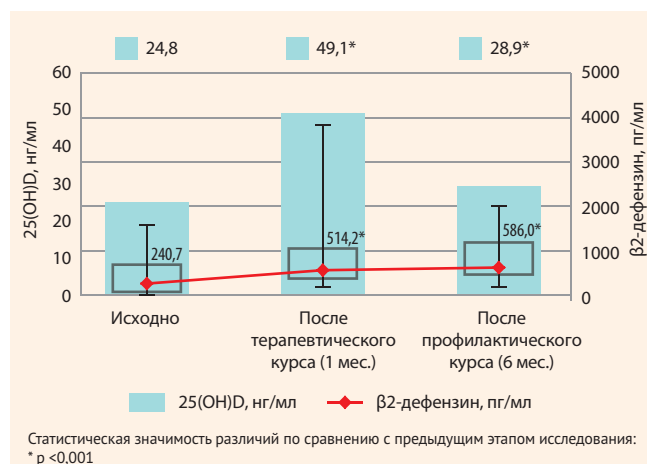
● **Рисунок 7.** Динамика 25(OH)D и $\beta 1$ -дефензина на фоне приема лечебных (1 месяц) и профилактических (6 месяцев) доз холекальциферола

● **Figure 7.** Dynamics of 25(OH)D and $\beta 1$ -defensin on the background of therapeutic (1 month) and prophylactic (6 months) doses of cholecalciferol



● **Рисунок 8.** Динамика 25(OH)D и β 2-дефензина на фоне приема лечебных (1 месяц) и профилактических (6 месяцев) доз холекальциферола

● **Figure 8.** Dynamics of 25(OH)D and β 2-defensin on the background of therapeutic (1 month) and prophylactic (6 months) doses of cholecalciferol



Детальный анализ показал различия в уровнях АМП у детей, прервавших и не прерывавших профилактический курс приема витамина D. В частности, медиана β 1-дефензина в группе детей, не прерывавших курс приема витамина D, составила 7,8 [6,63–9,61] пг/мл, в то же время в группе прекративших прием ранее срока третьего забора крови медиана β 1-дефензина составила 7,5 [5,98–8,7] пг/мл. Концентрации β 2-дефензина в группе комплаентных детей были статистически значимо выше – 673,0 [504,51–1876,01] пг/мл ($1021,1 \pm 179,96$ пг/мл) – по сравнению с детьми, прервавшими прием холекальциферола, – 580,0 [454,29–1046,0] пг/мл ($782,2 \pm 65,73$ пг/мл) ($p < 0,05$).

На фоне пролонгированного приема витамина D отмечалось дальнейшее достоверное повышение уровней АМП во всех возрастных группах. При этом по окончании исследования уровни β -дефензинов были достоверно выше по сравнению с исходными значениями. Так, концентрация β 1-дефензина в группе детей первого года жизни на фоне длительного приема препаратов витамина D выросла в 2 раза – с 3,7 [1,87–7,77] пг/мл на исходном этапе до 7,6 [5,54–9,8] пг/мл в конце исследования ($p = 0,005$), а уровни β 2-дефензина возросли еще больше – с 301,6 [95,37–831,94] пг/мл до 656,2 [524,1–954,97] пг/мл ($p = 0,0035$).

В группе детей второго года жизни также отмечалось достоверное увеличение концентраций АМП на фоне длительного приема витамина D. Концентрации β 1-дефензина увеличились по сравнению с исходными значениями в 2,7 раза – с 2,7 [2,24–6,92] пг/мл до 7,4 [5,93–8,17] пг/мл ($p = 0,0015$), а уровень β 2-дефензина на фоне приема холекальциферола увеличился с исходных 159,2 [55,67–410,66] пг/мл до 534,5 [487,3–722,27] пг/мл ($p = 0,00054$).

На третьем году жизни концентрация β 1-дефензина у детей равномерно повышалась на протяжении длительного приема препаратов витамина D, достигнув к окончанию исследования уровня 9,7 [7,69–12,28] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с

исходными значениями ($p = 0,000039$). Концентрация β 2-дефензина у детей третьего года жизни по окончании профилактического курса несколько снизилась, но, несмотря на это, она значительно превышала исходные значения – 557,0 [446,9–1340,91] пг/мл и 233,0 [100,32–669,11] пг/мл соответственно ($p = 0,0029$).

На российском фармацевтическом рынке витамин D3 для детей зарегистрирован как в качестве лекарственных средств, так и в качестве биологических добавок к пище, имеющих различные формы выпуска: масляный и водный раствор, капсулы, таблетки. Детримакс® Бэби представляет собой чистый масляный раствор (среднецепочечные триглицериды из кокосового масла), содержащий в одной капле 200 МЕ (5 мкг) холекальциферола. Особенностью Детримакс® Бэби является то, что он обладает уникальным помповым дозирующим устройством, позволяющим точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D в диапазоне как лечебных, так и профилактических доз. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого. Помпа-дозатор делает невозможным случайное увеличение дозы, что важно у детей младшего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние обеспеченности витамином D на различные компоненты иммунной системы интенсивно изучается как в эпидемиологических, экспериментальных, так и в клинико-лабораторных исследованиях. Стимуляция врожденного иммунитета и повышение показателей противоинфекционной защиты на фоне дотации рациона детей раннего возраста холекальциферолом являются крайне важными аргументами, объясняющими как в профессиональном сообществе, так и среди населения целесообразность пролонгированного приема препаратов витамина D.

В нашей работе представлены объективные лабораторные данные, характеризующие уровни важнейших факторов врожденного иммунитета – антимикробных пептидов β 1- и β 2-дефензинов у детей раннего возраста исходно, по итогам курса коррекции гиповитаминоза D и на фоне пролонгированного приема профилактической дозы 1000 МЕ/сут. Индукция синтеза антимикробных пептидов характерна для детей всех возрастных интервалов, на фоне как профилактических, так и лечебных доз витамина D. Показано, что витамин D относится к числу важных нутритивных факторов, прием которых обеспечивает увеличение концентрации β -дефензинов, положительно влияя на показатели врожденного иммунитета.

Выявленные закономерности подчеркивают важность повсеместного внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции», необходимость круглогодичной дотации рациона препаратами холекальциферола, разработки и внедрения фортифицированных продуктов питания для детей всех возрастов.

Поступила / Received 20.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2020
Принята в печать / Accepted 20.01.2020

Список литературы

1. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина*. 2015;86(1):114–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-immunitet/viewer>.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.; 2017. 576 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2017;(19):52–60. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-52-60.
4. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):69–78. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Иванова А.В. и др. Современные представления об иммунотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):7–17. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
6. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
7. Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., Долбня С.В., Дятлова А.А., Енина Е.А. и др. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):59–66. doi: 10.2644/2/26586630.2019.1.190198.
8. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутьяня В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;(2):47–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28990189>.
9. Holick M.F. Vitamin D: extracellular health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141–160. doi: 10.1016/j.jec.2010.02.016.
10. Williams C.J.B. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London J Med*. 1849;1:1–18.
11. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748.
12. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*. 2004;26(1):21–28. doi: 10.1002/bies.10368.
13. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинойфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=359§ion=4992>.
14. Дьяченко А.Г., Дьяченко П.А. Эффекторные клетки врожденной иммунной системы и их роль в аллергическом воспалении и астме. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013;(3):21–24. Режим доступа: <https://kiia.com.ua/ru-issue-article-917/Effectornye-kletki-vrozhdennoy-immunnoy-sistemy-i-ih-rol-v-allergicheskoy-vospalenii-i-astme>.
15. Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Grob K., Bradac E., Buchau A. et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide "alairin" expression in psoriasis. *PLoS One*. 2009;4(7):e6340. doi: 10.1371/journal.pone.0006340.
16. Amado C.A., Garcia-Unzueta M.T., Fariñas M.C., Santos F., Ortiz M., Muñoz-Cacho P., Amado J.A. Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and noninfectious pleural effusions. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):99. doi: 10.1186/s12890-016-0259-4.
17. Абатуров А.Е., Загородная Н.Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов. *Здоровье ребёнка*. 2012;(1):105–110. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26038>.
18. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1). *Здоровье ребёнка*. 2011;(7):161–171. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26053>.
19. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет*. 2019;(2):143–150. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.
20. Болатчиев А.Д., Батурин В.А. Дефензины. Роль в патологии человека и перспективы применения. *Вестник молодого учёного*. 2016;15(4):17–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27672073>.
21. Agier J., Brzezinska-Blaszczak E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70:618–636. doi: 10.5604/17322693.1205357.
22. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Загородная Н.Ю. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания. Одесса; 2011. 264 с.
23. Park M.S., Kim J.I., Lee I., Park S., Bae J.Y., Park M.S. Towards the application of human defensins as antivirals. *Biomolecules & Therapeutics*. 2018;26(3):242–254. doi: 10.4062/biomolther.2017.172.
24. Bahar A.A., Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*. 2013;6(12):1543–1575. doi: 10.3390/ph6121543.
25. Bensch K.W., Raida M., Mägiert H.J., Schulz-Knappe P., Forstmann W.G. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett*. 1995;368(2):331–335. doi: 10.1016/0014-5793(95)00687-5.
26. Yamaguchi Y., Nagase T., Makita R., Fukuhara S., Tomita T., Tominaga T. et al. Identification of multiple novel epididymis-specific beta-defensin isoforms in humans and mice. *J Immunol*. 2002;169(5):2516–2523. doi: 10.4049/jimmunol.169.5.2516.
27. Rashid R., Veleba M., Kline K.A. Focal targeting of the bacterial envelope by antimicrobial peptides. *Front. Cell Dev Biol*. 2016;4:55. doi: 10.3389/fcell.2016.00055.
28. Fusco A., Savio V., Cammarota M., Alfano A., Schiraldi C., Donnarumma G. Beta-defensin-2 and beta-defensin-3 reduce intestinal damage caused by Salmonella typhimurium modulating the expression of cytokines and enhancing the probiotic activity of Enterococcus faecium. *J Immunol Res*. 2017;2017:6976935. doi: 10.1155/2017/6976935.
29. Patro S., Maiti S., Panda S.K., Dey N. Utilization of plant-derived recombinant human β -defensins (hBD-1 and hBD-2) for averting salmonellosis. *Transgenic Res*. 2015;24(2):353–364. doi: 10.1007/s11248-014-9847-3.
30. Mathew B., Nagaraj R. Variations in the interaction of human defensins with Escherichia coli: Possible implications in bacterial killing. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175858. doi: 10.1371/journal.pone.0175858.
31. Maisetta G., Batoni G., Esin S., Raco G., Bottai D., Favilli F. et al. Susceptibility of Streptococcus mutans and Actinobacillus actinomycetemcomitans to bactericidal activity of human beta-defensin 3 in biological fluids. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(3):1245–1248. doi: 10.1128/AAC.49.3.1245-1248.2005.
32. Woo J.I., Kil S.H., Brough D.E., Lee Y.J., Lim D.J., Moon S.K. Therapeutic potential of adenovirus-mediated delivery of β -defensin 2 for experimental otitis media. *Innate Immun*. 2015;21(2):215–224. doi: 10.1177/1753425914534002.
33. Lee H.Y., Andalibi A., Webster P., Moon S.K., Teufert K., Kang S.H. et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and nontypeable Haemophilus influenzae. *BMC Infect Dis*. 2004;4(12). doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
34. Scharf S., Zahlten J., Szymanski K., Hippenstiel S., Suttrop N., N'Gouessan P.D. Streptococcus pneumoniae induces human β -defensin-2 and -3 in human lung epithelium. *Exp Lung Res*. 2012;38(2):100–110. doi: 10.3109/01902148.2011.652802.
35. Herrera R., Morris M., Rosbe K., Feng Z., Weinberg A., Tugizov S. Human beta-defensins 2 and -3 coinitalize with human immunodeficiency virus via heparan sulfate proteoglycans and reduce infectivity of intracellular virions in tonsil epithelial cells. *Virology*. 2016;487:172–187. doi: 10.1016/j.virol.2015.09.025.
36. Quinones-Mateu M.E., Lederman M.M., Feng Z., Chakraborty B., Weber J., Rangel H.R. et al. Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *AIDS*. 2003;17(1):39–48. doi: 10.1097/00002030-200311070-00001.
37. Kota S., Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Xiang Y., Meng X., Bose S. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor- α /NF- κ B-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J Biol Chem*. 2008;283(33):22417–22429. doi: 10.1074/jbc.M710415200.
38. Crack L.R., Jones L., Malavice G.N., Patel V., Ogg G.S. Human antimicrobial peptides LL-37 and human β -defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(5):534–543. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04305.x.
39. Tomalka J., Azodi E., Narra H.P., Patel K., O'Neill S., Cardwell C., et al. β -Defensin 1 plays a role in acute mucosal defense against Candida albicans. *J Immunol*. 2015;194(4):1788–1795. doi: 10.4049/jimmunol.1203239.
40. Swidergall M., Ernst J.F. Interplay between Candida albicans and the antimicrobial peptide armory. *Eukaryot Cell*. 2014;13(8):950–957. doi: 10.1128/EC.00093-14.
41. Dilek F., Emin O., Gültepe B., Yazıcı M., Çakır E., Gedik A.H. Evaluation of nasal fluid β -defensin 2 levels in children with allergic rhinitis. *Türk Pediatr Ars*. 2017;52(2):79–84. doi: 10.5152/TurkPediatrArs.2017.4497.
42. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии – существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 1). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;(6):157–165. Режим доступа: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=355§ion=4786>.
43. Niyonsaba F., Kiatsurayanon C., Ogawa H. The role of human β -defensins in allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(12):1522–1530. doi: 10.1111/cea.12843.
44. Chioasilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;190(2):155–166. doi: 10.1111/cei.13013.
45. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Advances Dermatol Allergol*. 2016;33(1):6–12. doi: 10.5114/pdia.2015.48066.
46. Clausen M.L., Jungersted J.M., Andersen P.S., Slotved H.C., Krogfelt K.A., Agner T. Human β -defensin-2 as a marker for disease severity and skin barrier properties in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):587–593. doi: 10.1111/bjd.12419.
47. Baines K.J., Wright T.K., Simpson J.L., McDonald V.M., Wood L.G., Parsons K.S. et al. Airway β -defensin-1 protein is elevated in COPD and severe asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:407271. doi: 10.1155/2015/407271.
48. Thijs W., Janssen K., van Schadewijk A.M., Papapoulos S.E., le Cessie S., Middeldorp S. et al. Nasal levels of antimicrobial peptides in allergic asthma patients and healthy controls: differences and effect of a short 1,25(OH)₂ vitamin D₃ treatment. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140986. doi: 10.1371/journal.pone.0140986.

49. Witkowska D., Bartys A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008;62:694–707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188885>.
50. McGlasson S.L., Semple F., MacPherson H., Gray M., Davidson D.J., Dorin J.R. Human β -defensin 3 increases the TLR9-dependent response to bacterial DNA. *Eur J Immunol.* 2017;47(4):658–664. doi: 10.1002/eji.201646799.
51. Biragyn A., Ruffini P.A., Leifer C.A., Klyushnikova E., Shakhov A., Chertov O. et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin-2. *Science.* 2002;298(5595):1025–1029. doi: 10.1126/science.1075565.
52. Kroner Jde C., Sommer A., Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients.* 2015;7(6):4170–4188. doi: 10.3390/nu7064170.
53. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
54. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? *Медицинский совет.* 2017;(19):24–29. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29.
55. Cacho N.T., Lawrence R.M. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol.* 2017;8:584. doi: 10.3389/fimmu.2017.00584.

References

1. Maltsev S.V., Rylova N.V. Vitamin D and immunity. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2015;(1):114–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-immunitet/viewer>.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – smena paradigmy = Vitamin D – paradigm shift.* Moscow; 2017. 576 p. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
3. Gromova O.A., Torshin I.Y., Zakharova I.N., Malyavskaya S.I. Role of vitamin D in regulation of immunity, prevention and therapy of infectious pediatric diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(19):52–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-52-60.
4. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A.V. Interrelationships between the incidence of infectious diseases and vitamin D deficiency: The current state of the problem. *Infektsionnye Bolezni = Infectious diseases.* 2018;16(3):69–78. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
5. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Ivanova A.V. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(1):7–17. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
6. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
7. Klimov L.Y., Kondrat'eva E.I., Il'enkova N.A., Dolbnya S.V., Diatlova A.A., Enina E.A. et al. Features of innate immunity against the background of chronic respiratory tract infection in children with cystic fibrosis. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;(1):59–66. doi: 10.26442/26586630.2019.1.190198.
8. Kodentsova V.M., Mendel O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Tutelyan V.A. Physiological needs and effective doses of Vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2017;(2):47–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28990189>.
9. Holick M.F. Vitamin D: extracellular health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):141–160. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.016.
10. Williams C.J.B. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London J Med.* 1849;1:1–18.
11. Provvedini D.M., Soukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221(4616):1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748.
12. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays.* 2004;26(1):21–28. doi: 10.1002/bies.10368.
13. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics.* 2017;96(4):171–179. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=359§ion=4992>.
14. D'yachenko A.G., D'yachenko P.A. Congenital immune system effector cells and their role in allergic inflammation and asthma. *Klinichna immunologiya. Alerholohiya. Infektohiya.* = Clinical Immunology. Allergy. Infectology. 2013;(3):21–24. (In Russ.) Available at: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-917/Effectornye-kletki-vrozhdennoy-immunnoy-sistemy-i-ih-rol-v-allergicheskoy-vospalenii-i-astme>.
15. Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Grob K., Bradac E., Buchau A. et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide / α -defensin expression in psoriasis. *PLoS One.* 2009;4(7):e6340. doi: 10.1371/journal.pone.0006340.
16. Amado C.A., Garcia-Unzueta M.T., Fariñas M.C., Santos F., Ortiz M., Muñoz-Cacho P., Amado J.A. Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and non-infectious pleural effusions. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):99. doi: 10.1186/s12890-016-0259-4.
17. Abaturon A.Ye., Zagorodnyaya N.Yu. Vitamin D Dependent Production of Antimicrobial Peptides. *Zdorov'e rebenka = Child's Health.* 2012;(1):105–110. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26038>.
18. Abaturon A.E. Cationic antimicrobial peptides of the system of non-specific protection of respiratory tract: defensins and cathelicidins. Defensins – molecules undergoing renaissance (part 1). *Zdorov'e rebenka = Child's Health.* 2011;(7):161–171. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26053>.
19. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Lupan I.N. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2019;(2):143–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.
20. Bolatchiev A.D., Baturin V.A. Defensins. The role in human pathology and application prospects. *Vestnik mladogo uchenogo = The Young Scientist's Bulletin.* 2016;15(4):17–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27672073>.
21. Agier J., Brzezinska-Blaszczak E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70:618–636. doi: 10.5604/17322693.1205357.
22. Abaturon A.E., Gerasimenko O.N., Vysochina I.L., Zagorodnyaya N.Yu. *Defenziny i defenzin-zavisimyye zabolevaniya = Defensins and defensin-dependent diseases.* Odessa; 2011. 264 p. (In Russ.)
23. Park M.S., Kim J.I., Lee I., Park S., Bae J.Y., Park M.S. Towards the application of human defensins as antivirals. *Biomolecules & Therapeutics.* 2018;26(3):242–254. doi: 10.4062/biomolther.2017.172.
24. Bahar A.A., Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals.* 2013;6(12):1543–1575. doi: 10.3390/ph6121543.
25. Bensch K.W., Raida M., Mäget H.J., Schulz-Knappe P., Forssmann W.G. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett.* 1995;368(2):331–335. doi: 10.1016/0014-5793(95)00687-5.
26. Yamaguchi Y., Nagase T., Makita R., Fukuhara S., Tomita T., Tominaga T. et al. Identification of multiple novel epididymis-specific beta-defensin isoforms in humans and mice. *J Immunol.* 2002;169(5):2516–2523. doi: 10.4049/jimmunol.169.5.2516.
27. Rashid R., Veleba M., Kline K.A. Focal targeting of the bacterial envelope by antimicrobial peptides. *Front. Cell Dev Biol.* 2016;4:55. doi: 10.3389/fcell.2016.00055.
28. Fusco A., Savio V., Cammarota M., Alfano A., Schiraldi C., Donnarumma G. Beta-defensin-2 and beta-defensin-3 reduce intestinal damage caused by Salmonella typhimurium modulating the expression of cytokines and enhancing the probiotic activity of Enterococcus faecium. *J Immunol Res.* 2017;2017:6976935. doi: 10.1155/2017/6976935.
29. Patro S., Maiti S., Panda S.K., Dey N. Utilization of plant-derived recombinant human β -defensins (hBD-1 and hBD-2) for averting salmonellosis. *Transgenic Res.* 2015;24(2):353–364. doi: 10.1007/s11248-014-9847-3.
30. Mathew B., Nagaraj R. Variations in the interaction of human defensins with Escherichia coli: Possible implications in bacterial killing. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175858. doi: 10.1371/journal.pone.0175858.
31. Maisetta G., Batoni G., Esin S., Raco G., Bottai D., Favilli F. et al. Susceptibility of Streptococcus mutans and Actinobacillus actinomycetemcomitans to bactericidal activity of human beta-defensin 3 in biological fluids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1245–1248. doi: 10.1128/AAC.49.3.1245-1248.2005.
32. Woo J.I., Kil S.H., Brough D.E., Lee Y.J., Lim D.J., Moon S.K. Therapeutic potential of adenovirus-mediated delivery of β -defensin 2 for experimental otitis media. *Innate Immun.* 2015;21(2):215–224. doi: 10.1177/1753425914534002.
33. Lee H.Y., Andalibi A., Webster P., Moon S.K., Teufert K., Kang S.H. et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and nontypeable Haemophilus influenzae. *BMC Infect Dis.* 2004;4(12). doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
34. Scharf S., Zahiten J., Szymanski K., Hippenstiel S., Suttrop N., N'Gouan P.D. Streptococcus pneumoniae induces human β -defensin-2 and -3 in human lung epithelium. *Exp Lung Res.* 2012;38(2):100–110. doi: 10.3109/01902148.2011.652802.
35. Herrera R., Morris M., Roske B., Feng Z., Weinberg A., Tugizov S. Human beta-defensins 2 and -3 coinitalize with human immunodeficiency virus via heparan sulfate proteoglycans and reduce infectivity of intracellular virions in tonsil epithelial cells. *Virology.* 2016;487:172–187. doi: 10.1016/j.virol.2015.09.025.
36. Quinones-Mateu M.E., Lederman M.M., Feng Z., Chakraborty B., Weber J., Rangel H.R. et al. Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *AIDS.* 2003;17(1):39–48. doi: 10.1097/00002030-200311070-00001.
37. Kota S., Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Xiang Y., Meng X., Bose S. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor- α /NF- κ B-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J Biol Chem.* 2008;283(33):22417–22429. doi: 10.1074/jbc.M710415200.
38. Crack L.R., Jones L., Malavige G.N., Patel V., Ogg G.S. Human antimicrobial peptides LL-37 and

- human β -defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(5):534–543. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04305.x.
39. Tomalka J., Azodi E., Narra H.P., Patel K., O'Neill S., Cardwell C., et al. β -Defensin 1 plays a role in acute mucosal defense against *Candida albicans*. *J Immunol*. 2015;194(4):1788–1795. doi: 10.4049/jimmunol.1203239.
 40. Swidergall M., Ernst J.F. Interplay between *Candida albicans* and the antimicrobial peptide armory. *Eukaryot Cell*. 2014;13(8):950–957. doi: 10.1128/EC.00093-14.
 41. Dilek F., Emin O., Gültepe B., Yazıcı M., Çakır E., Gedik A.H. Evaluation of nasal fluid β -defensin 2 levels in children with allergic rhinitis. *Türk Pediatri Ars*. 2017;52(2):79–84. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4497.
 42. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Sufficiency of micronutrients and allergy prevention – is there a “period of preventive vitaminization”? (part 1). *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatra*. 2016;(6):157–165. (In Russ.) Available at: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=355§ion=4786>.
 43. Niyonsaba F., Kiatsurayanon C., Ogawa H. The role of human β -defensins in allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(12):1522–1530. doi: 10.1111/cea.12843.
 44. Chieosilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;190(2):155–166. doi: 10.1111/cei.13013.
 45. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Advanced Dermatol Allergol*. 2016;33(1):6–12. doi: 10.5114/pdia.2015.48066.
 46. Clausen M.L., Jungersted J.M., Andersen P.S., Slotved H.C., Krogfelt K.A., Agner T. Human β -defensin-2 as a marker for disease severity and skin barrier properties in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):587–593. doi: 10.1111/bjd.12419.
 47. Baines K.J., Wright T.K., Simpson J.L., McDonald V.M., Wood L.G., Parsons K.S., et al. Airway β -defensin-1 protein is elevated in COPD and severe asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:407271. doi: 10.1155/2015/407271.
 48. Thijs W., Janssen K., van Schadewijk A.M., Papapoulos S.E., le Cessie S., Middelorp S., et al. Nasal levels of antimicrobial peptides in allergic asthma patients and healthy controls: differences and effect of a short 1,25(OH)₂ vitamin D3 treatment. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140986. doi: 10.1371/journal.pone.0140986.
 49. Witkowska D., Bartys A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig Med Dosw*. 2008;62:694–707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188885>.
 50. McGlasson S.L., Semple F., MacPherson H., Gray M., Davidson D.J., Dorin J.R. Human β -defensin 3 increases the TLR9-dependent response to bacterial DNA. *Eur J Immunol*. 2017;47(4):658–664. doi: 10.1002/eji.201646799.
 51. Biragyn A., Ruffini P.A., Leifer C.A., Klyushnchenkova E., Shakhov A., Chertov O., et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by β -defensin-2. *Science*. 2002;298(5595):1025–1029. doi: 10.1126/science.1075565.
 52. Kroner Jde C., Sommer A., Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients*. 2015;7(6):4170–4188. doi: 10.3390/nu7064170.
 53. Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I., et al. National program “Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction”. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
 54. Zakharova I.N., Machneva E.B., Oblogina I.S. Breast milk is a living tissue! How to preserve breastfeeding? *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2017;(19):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
 55. Cacho N.T., Lawrence R.M. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol*. 2017;8:584. doi: 10.3389/fimmu.2017.00584.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени 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; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-irina@yandex.ru

Цуцаева 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; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@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, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

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, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.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, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии, 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; ORCID: 0000-0003-1303-8318; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Верисокина Наталья Евгеньевна, 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; ORCID: 0000-0001-5444-8351; e-mail: veris.natalya@yandex.ru

Дятлова Анна Александровна, студентка педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Кипкеев Шамиль Османович, врач-педиатр, соискатель 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; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

Минасян Артём Камоевич, аспирант 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; ORCID: 0000-0001-7519-8646; e-mail: artem.minasyan@inbox.ru

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., начальник Центра персонализированной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-3947-4786; e-mail: innova@stgmu.ru

Анисимов Георгий Сергеевич, к.т.н., доцент, директор центра биотехнологического инжиниринга Института живых систем, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Кавказский федеральный

университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; ORCID: 0000-0001-9257-9571; e-mail: ags88@mail.ru

Будкевич Роман Олегович, к.б.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Нанобиотехнология и биофизика» Института живых систем, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; ORCID: 0000-0001-8777-8592; e-mail: budkev@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, 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; bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna N. TSutsayeva, 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; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Leonid YA. Klimov, Cand. of Sci. (Med), assistant professorhead 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 St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Viktoriya A. Kur'yaninova, Cand. of Sci. (Med), assistant 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; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. of Sci. (Med), assistant professor 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 St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. of Sci. (Med), professor, vice-rector for academic work, head of the department of neonatology, 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; bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-1303-8318; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Natal'ya E. Verisokina, assistant professor 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 St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5444-8351; e-mail: veris.natalya@yandex.ru

Anna A. Dyatlova, student 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 St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Shamil' O. Kipkeyev, pediatrician, applicant 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; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

Artyom K. Minasyan, postgraduate student 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 St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7519-8646; e-mail: artem.minasyan@inbox.ru

Dmitriy V. Bobryshev, Cand. of Sci. (Med), chief of the personalized medicine center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-3947-4786; e-mail: innova@stgmu.ru

Georgiy S. Anisimov, Cand. of Sci. (Tech), assistant professor, Director of the Biotechnology Engineering Centre of the Institute of Living Systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "North-Caucasus Federal University" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 1, Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-9257-9571; e-mail: ags88@mail.ru

Roman O. Budkevich, Cand. of Sci. (Bio), assistant professor, Head of the Research Laboratory "Nanobiotechnology and Biophysics" of the Institute of Living Systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "North-Caucasus Federal University" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 1, Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-8777-8592; e-mail: budkev@mail.ru

Лактостаз и профилактика лактационного мастита: роль неонатолога и педиатра

И.И. Рюмина✉, e-mail: i.ryumina@mail.ru

А.В. Левадная, e-mail: a_levadnaja@oparina4.ru

В.В. Зубков, e-mail: v_zubkov@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Грудное вскармливание является одной из главных составляющих здоровья и оптимального роста новорожденного ребенка. В статье представлены рекомендации по поддержке грудного вскармливания при лактостазе и мастите, а также роль неонатолога и педиатра в профилактике и сохранении грудного вскармливания при появлении проблем у матери, поддержании лактации в случае развития лактационного мастита у матери. Длительно сохраняющийся лактостаз может быть причиной мастита – воспаления молочной железы, который характеризуется болезненностью, отеком и покраснением груди. Если симптомы сохраняются в течение 12–24 ч, то в условиях нарушения эвакуации молока возникает рост микроорганизмов, что приводит к инфекционному лактационному маститу, который может осложниться абсцессом. Рассматриваются основные факторы риска развития мастита, различные методы диагностики, профилактики лактостаза и лактационного мастита, подчеркивается особая роль консультирования матери по вопросам грудного вскармливания. Приводятся данные современного и перспективного метода профилактики лактостаза и мастита – применения средства Лактанза на основе *Lactobacillus fermentum* CECT5716. Использование пробиотических бактерий было предложено в качестве средства модуляции иммунной системы развивающегося ребенка для снижения риска иммунных aberrаций и улучшения иммунной защиты его организма. Согласно опубликованным данным, наблюдалось снижение частоты мастита на 51% в группе, получавшей пробиотик *Lactobacillus fermentum* CECT5716. Поэтому начинающим грудное вскармливание женщинам с повышенными факторами риска лактостаза и мастита целесообразно рекомендовать прием пробиотика *Lactobacillus fermentum* CECT5716 сразу после родов в течение первого месяца налаживания кормления грудью. Средство также показано кормящим женщинам с лактостазом для предупреждения дальнейшего развития мастита и после антибиотикотерапии мастита для восстановления микрофлоры молочной железы и снижения риска рецидива.

Ключевые слова: новорожденный, грудное вскармливание, грудное молоко, лактостаз, лактационный мастит, *Lactobacillus fermentum* CECT5716

Для цитирования: Рюмина И.И., Левадная А.В., Зубков В.В. Лактостаз и профилактика лактационного мастита: роль неонатолога и педиатра. *Медицинский совет*. 2020;(1):170-175. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-170-175.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lactostasis and prevention of lactation mastitis: role of neonatologist and pediatrician

Irina I. Ryumina✉, e-mail: i.ryumina@mail.ru

Anna V. Levadnaya, e-mail: a_levadnaja@oparina4.ru

Viktor V. Zubkov, e-mail: v_zubkov@oparina4.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Breastfeeding is one of the main components of the health and optimal growth of a newborn child. The article presents recommendations on breastfeeding support in case of lactostasis and mastitis, as well as the role of neonatologist and pediatrician in prevention and preservation of breastfeeding when mother faces problems, lactation support in case of lactational mastitis development in mother. Prolonged lactostasis may be the cause of mastitis – breast inflammation, which is characterized by painfulness, swelling and redness of the breast. If the symptoms persist for 12–24 hours, in conditions of impaired milk evacuation the growth of microorganisms occurs, which leads to infectious lactation mastitis, which may be complicated by an abscess. The main risk factors of mastitis development, various methods of diagnostics, lactostasis and lactation mastitis prophylaxis are considered, and the special role of breastfeeding advice to the mother is emphasized. Data on modern and prospective method of lactostasis and mastitis prophylaxis – application of the product Lactanza based on *Lactobacillus fermentum* CECT5716 are presented. The use of probiotic bacteria was proposed as a method of modulating the immune system of a developing child to reduce the risk of immune aberrations and improve the immune protection of his or her body. According to the published data, there was a 51% reduction of mastitis frequency in the group that received probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716. Therefore, it is advisable for women who start breastfeeding with increased risk factors for lactostasis and mastitis to recommend taking *Lactobacillus fermentum* CECT5716 probiotic immediately after childbirth during the first month of breastfeeding. The drug is also indicated for treatment of lactostasis in breastfeeding women to prevent mastitis from developing and after antibiotic therapy of mastitis to restore breast microbiome and lower the risk of relapse.

Keywords: newborn, breastfeeding, breast milk, lactostasis, lactational mastitis, *Lactobacillus fermentum* CECT5716

For citation: Ryumina I.I., Levadnaya A.V., Zubkov V.V. Lactostasis and Prevention of Lactational Mastitis: the Role of Neonatologist and Pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):170-175. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-170-175.

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

ВВЕДЕНИЕ

Роль неонатолога и педиатра в профилактике лактостаза и мастита крайне важна, так как все проблемы при грудном вскармливании кормящая мать в родильном доме обсуждает с акушером-гинекологом и неонатологом, однако в условиях ранней выписки все эти проблемы ложатся на плечи педиатров. Правильное консультирование по вопросам грудного вскармливания, умение не только дать рекомендации, но и оказать практическую помощь является одной из основных задач первичного патронажа педиатра и медицинской сестры. Поскольку вопрос о лечении лактостаза и мастита решается акушером-гинекологом или хирургом, возможность продолжения грудного вскармливания, как правило, в этом случае не рассматривается. Обзор современных рекомендаций по профилактике лактационного мастита показал противоречивость отечественных рекомендаций акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и хирургов в отношении консервативной терапии и показаний для оперативного вмешательства при лактационном мастите, мнение неонатологов и педиатров в этой ситуации не учитывается [1].

ЛАКТОСТАЗ КАК ПРИЧИНА МАСТИТА

Молочная железа женщины в среднем состоит из 15–25 ацинусов, в которых синтезируется молоко, ацинусы, в свою очередь, соединены с соском протоками. Если из ацинуса в течение нескольких дней не выделяется молоко вследствие пережатия или отека протока, образования молочной пробки, возникает лактостаз – застой молока в одном или нескольких сегментах молочной железы. При лактостазе имеет место дисфункция молочной железы в результате резкого падения уровня прогестерона и слишком быстрого повышения уровня пролактина. Пиковый подъем уровня пролактина стимулирует лактопоэз, в то же время прогестерон-дефицитное состояние обуславливает отек тканей и сдавление протоков молочной железы [2]. Длительно сохраняющийся лактостаз может быть причиной мастита – воспаления молочной железы, который характеризуется болезненностью, отеком и покраснением груди. Если симптомы сохраняются в течение 12–24 ч, то в условиях нарушения эвакуации молока возникает рост микроорганизмов, что приводит к инфекционному лактационному маститу, который может осложниться абсцессом [3–5].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МАСТИТА

Основным возбудителем лактационного мастита является золотистый стафилококк, в том числе устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA) [3, 6–10].

Воспаление молочной железы могут вызывать и такие условно-патогенные микроорганизмы, как *Streptococcus pyogenes* (группа А или В), *Escherichia coli*, виды *Bacteroides*, виды *Corynebacterium* и коагулазонегативные стафилококки (например, *Staphylococcus lugdunensis*).

Надо отметить, что у многих женщин, у которых на коже или в молоке обнаруживаются потенциально патогенные бактерии, мастит не развивается, при этом у многих женщин с маститом не выявляются патогенные микроорганизмы в молоке.

В развитии лактационного мастита большое значение имеют факторы риска:

- редкие кормления или кормления по часам;
- неправильный захват соска и неправильное прикладывание ребенка к груди;
- избыток молока;
- частичная закупорка молочного протока, которая приводит к нарушению оттока и застою молока;
- давление в области груди (например, жесткий бюстгальтер или автомобильный ремень безопасности);
- стресс или чрезмерная усталость матери, отсутствие возможности регулярного сцеживания;
- быстрое отлучение ребенка от груди;
- болезнь матери или ребенка;
- дефицит питания у матери;
- мастит в анамнезе;
- трещины на сосках, использование крема на сосках (особенно противогрибкового крема);
- дополнительные доли молочной железы;
- пластика груди или другие оперативные вмешательства в области груди.

ДИАГНОСТИКА МАСТИТА

При консультировании кормящей женщины по вопросам грудного вскармливания необходимо уделять внимание оценке факторов риска развития мастита и при их наличии предпринимать меры для профилактики возникновения такой угрозы.

Клинический осмотр позволяет выявить основные симптомы лактационного мастита: локальную болезненность, уплотнение, отек и покраснение груди, как правило, одностороннее, повышение температуры тела более 38,3 °С, сопровождающееся миалгией, ознобом, недомоганием; снижение секреции молока, увеличение и болезненность подмышечных лимфоузлов со стороны пораженной груди. Микробиологическое исследование грудного молока целесообразно только для целенаправленной антибактериальной терапии, как правило, в тяжелых случаях, когда нет ответа на эмпирическую антибактериальную терапию [7, 11]. Ультразвуковая диагностика молочной железы может быть дополнительным методом при дифференциальной диагностике мастита и абсцесса молочной железы. Это целесообразно сделать, если в течение 48–72 ч нет положительной динамики на поддерживающую и антибактериальную терапию [12–16].

Несмотря на то, что лактационному маститу, как правило, предшествует нагрубание и лактостаз, необходимо проводить дифференциальную диагностику с лактостазом и другими патологическими состояниями молочной железы. Нагрубание груди обусловлено интерстициальным отеком в самом начале лактации или во время прилива молока в более позднем периоде и представляет

собой двустороннее, генерализованное изменение, в то время как мастит – это одностороннее, локальное поражение [6]. Закупорка протока – это локализованный участок застоя молока внутри молочного протока, который вызывает растяжение молочной ткани. Пальпаторно будет ощущаться образование в молочной железе при отсутствии лихорадки и нарушенного общего состояния. Галактоцеле – лактационная киста, возникающая вследствие закупоренных протоков. Общее состояние при этом не нарушено, по УЗИ визуализируется киста, диагноз подтверждается при УЗИ-исследовании и при проведении пункции кисты.

Абсцесс может сопровождаться напряжением, флюктуацией участка груди в области абсцесса [16].

Необходимо проводить дифференциальную диагностику мастита и рака молочной железы, если на фоне стандартного лечения не наступает выздоровление. Для рака характерно утолщение кожи из-за отека кожи, эритема и появления оранжевого оттенка кожи, увеличение подмышечных лимфоузлов, диагноз подтверждается биопсией.

ПРОФИЛАКТИКА ЛАКТОСТАЗА И МАСТИТА

Профилактика лактостаза и мастита начинается еще во время беременности, в процессе консультирования и подготовки женщины к родам. Эффективное консультирование по грудному вскармливанию и практическая помощь в прикладывании ребенка к груди является основным способом профилактики лактостаза и мастита. Одним из современных и перспективных методов профилактики лактостаза и мастита является препарат Лактанза® (Biosearch S.A.) – первый пробиотик для молочной железы кормящих женщин на основе выделенного из женского грудного молока штамма *Lactobacillus fermentum* CECT5716. Использование пробиотических бактерий было предложено в качестве средства модуляции иммунной системы развивающегося ребенка для снижения риска иммунных aberrаций и улучшения иммунной защиты его организма. У матерей, принимающих пробиотики, было обнаружено значительное увеличение естественных клеток-киллеров в периферической крови и незначительное увеличение Т- и В-лимфоцитов, в грудном материнском молоке было выявлено снижение опухоленекротического фактора [17, 18]. Hurtado J.A. и соавторы показали снижение частоты мастита на 51% в группе, получавшей пробиотик *Lactobacillus fermentum* CECT5716 [19, 20]. Поэтому начинающим грудное вскармливание женщинам с перечисленными выше факторами риска лактостаза и мастита целесообразно рекомендовать прием Лактанзы сразу после родов в течение первого месяца кормления грудью.

Профилактика лактостаза и лактационного мастита продолжается в родильном зале, поэтому задача неонатолога на этом этапе – обеспечить правильное прикладывание ребенка к груди в течение первого часа жизни, а в дальнейшем – совместное пребывание матери и ребенка. Если ребенок не может быть приложен к груди

после рождения, необходимо рекомендовать матери начать сцеживать молоко в течение первых шести часов после родов. Заболевания матери, вследствие которых временно необходимо принимать лекарства, не рекомендуемые при кормлении грудью, не являются препятствием для продолжения грудного вскармливания после отмены препаратов. В этих случаях грудное вскармливание прекращается только на время лечения, в процессе которого грудное молоко необходимо регулярно сцеживать. Если матери показаны диагностические процедуры с использованием наркотических и радиоактивных средств, грудное вскармливание прекращается только на время действия данных препаратов. Необходимость в сцеживании молока не ограничена случаями болезни матери или ребенка, она может появиться и в ситуациях, когда мать и ребенок здоровы и кормление грудью происходит без каких-либо трудностей. Если мать вынуждена выйти на работу, продолжить учебу, сцеживание позволит сохранить процесс вскармливания ребенка материнским молоком.

Если отток молока нарушен и наблюдаются признаки лактостаза, необходимо обеспечить кормящей матери полноценный отдых, покой, адекватный прием жидкости (без ограничения объема) и рациональное питание.

Очень важна практическая и психологическая поддержка матери, необходимо объяснить важность продолжения грудного вскармливания для ребенка, показать, как правильно приложить его к груди, подбородком или носом в сторону застоя, что позволяет улучшить отток молока из зоны лактостаза. Опорожнение молочной железы приводит к уменьшению длительности симптомов и улучшению исхода [21].

Если боль усиливается во время «прилива» молока, то начать кормление можно со здоровой груди, а по окончании рефлекторного отделения молока переложить ребенка к «проблемной» груди. Для уменьшения боли и отека рекомендуется теплый компресс или душ непосредственно перед кормлением/сцеживанием и холодный компресс сразу после него. Лимфодренажный массаж груди (от ареолы к подмышечным лимфоузлам циркулярными движениями по верхнему и нижнему полукругу железы) также может уменьшить отек в зоне воспаления за счет стимуляции оттока лимфы. Для профилактики дальнейшего развития мастита на фоне лактостаза, особенно в случаях длительного или повторного лактостаза, например при кормлении ослабленного ребенка, кормящей матери рекомендуется прием Лактанзы – пробиотика на основе штамма Lc40 (*Lactobacillus fermentum* CECT5716), тропного к тканям молочной железы и обладающего естественной противовоспалительной, антимикробной и иммуномодулирующей активностью. Испанские исследования применения Lc40 (*Lactobacillus fermentum* CECT5716) у кормящих женщин с болью в груди при кормлении продемонстрировали снижение болевого синдрома с первой недели применения, а также снижение концентрации стафилококка в грудном молоке, что способствовало снижению риска развития мастита в 2 раза [19, 20]. Исследования доказали не только абсо-

лютную безопасность средства как для матери, так и для ребенка за счет его естественного происхождения из грудного молока, но и дополнительную пользу Lc40 для ребенка в виде снижения частоты кишечных и простудных инфекций [23, 24].

Ни мастит, ни абсцесс молочной железы не является противопоказанием для кормления грудью, рекомендуется активная консервативная тактика с продолжением прикладывания к груди, начиная с пораженной стороны. Если прикладывание невозможно, то необходимо сцеживание и опорожнение груди. Мастит не должен быть причиной введения искусственной молочной смеси. Следует рекомендовать женщинам продолжать грудное вскармливание после инфицирования молочной железы, даже в условиях вскрытия абсцесса и дренирования. Хороший отток молока крайне важен для разрешения инфекционного процесса и облегчения дискомфорта.

Прекращение грудного вскармливания целесообразно только при условии, если возникают трудности с грудным вскармливанием, если разрез мешает кормлению грудью на пораженной молочной железе, если ребенок не может опорожнить грудь или если мать плохо себя чувствует, чтобы продолжать кормление. Если женщина хочет продолжать кормление грудью, то сцеживание может быть эффективным для поддержания лактации до тех пор, пока грудное вскармливание не возобновится. Продолжение грудного вскармливания обычно безопасно для ребенка, даже при наличии в молоке золотистого стафилококка.

Необходимо обеспечить полное опорожнение молочной железы (продолжающееся грудное вскармливание, сцеживание с помощью молокоотсоса), нет необходимости в прекращении лактации.

При сохранении симптомов после начала активных перечисленных действий в течение 24 ч необходимо направить мать на консультацию к хирургу. В этом случае назначаются антибактериальные препараты, активные в отношении *S. aureus* – полусинтетические пенициллины и цефалоспорины 1-го поколения, нестероидные противовоспалительные препараты (препараты на основе ибупрофена)¹ [7, 9, 10, 21, 22].

Рекомендуется бактериологическое исследование молока с определением чувствительности к АБТ для исключения метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* (MRSA)². За три дня до завершения антибиотикотерапии и в течение последующих 1–3 месяцев кормящей женщине рекомендован прием Лактанзы с целью восстановления микрофлоры молочной железы после антибиотикотерапии и профилактики развития рецидива мастита [25].

При подозрении на абсцесс проводится ультразвуковое исследование молочной железы, а при необходимости – пункционная биопсия под контролем ультразвука. Оперативное вмешательство может потребоваться только в случае, когда абсцесс большого размера или имеются множественные абсцессы. Разрез рекомендовано проводить как можно дальше от ареолы, и даже в этом случае следует продолжать кормление грудью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема профилактики и лечения лактостаза не теряет своей актуальности, несмотря на распространение практики грудного вскармливания, обучение медицинских работников консультированию кормящих матерей и поддержку свободного исключительно грудного вскармливания по требованию ребенка. Это обусловлено различием в понимании специалистами важности сохранения грудного вскармливания для матери и ребенка, иногда прямо противоположными рекомендациями в отношении продолжения кормления грудью или подавления лактации, иногда противоречащими современным международным рекомендациям, отсутствием единого мнения в отношении консервативного лечения и достаточно агрессивной тактикой оперативного вмешательства. Для преодоления этих трудностей необходима разработка единых клинических рекомендаций с привлечением всех специалистов, вовлеченных в оказание помощи кормящей женщины.



Поступила / Received 15.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 28.12.2019

Принята в печать / Accepted 12.01.2020

¹ National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care up to 8 weeks after birth – Changes after publication. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG37/chapter/Changes-after-publication>.

² TOXNET HAS MOVED. Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/?r?dbs+lactmed:@term+@DOCNO+417>.

Список литературы

1. Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К. Лактостаз и лактационный мастит в практике педиатра. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;(2):32–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23733107>.
2. Пустотина О.А. Грудное вскармливание – проблемы и решения. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;(4):131–139. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17683608>.
3. Kvist L.J., Larsson B.W., Hall-Lord M.L., Steen A., Schälén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J*. 2008;3:6. doi: 10.1186/1746-4358-3-6.
4. Kinlay J.R., O'Connell D.L., Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Aust N Z J Public Health*. 2001;25(2):115–120. doi: 10.1111/j.1753-6405.2001.tb01831.x.
5. Stafford I., Hernandez J., Laibl V., Sheffield J., Roberts S., Wendel G.Jr. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):533–537. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818187b0.
6. Committee on Lactation Care for Underserved Women, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):479–480. doi: 10.1097/00006250-200702000-00064.
7. World Health Organization. *Mastitis: Causes and management*. 2000. Available at: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_00_13/en/.
8. Schoenfeld E.M., McKay M.P. Mastitis and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the calm before the storm? *J Emerg Med*. 2010;38(4):31–34. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.11.021.
9. Dixon J.M., Khan L.R. Treatment of breast infection. *BMJ*. 2011;342:d396. doi: 10.1136/bmj.d396.

10. Thomsen A.C, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(5):492–495. doi: 10.1016/0002-9378(84)90022-x.
11. Amir L.H. Breast pain in lactating women-mastitis or something else? *Aust Fam Physician.* 2003;32(3):141–145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12666351>.
12. Spencer J.P. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):727–731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819238>.
13. Prachniak G.K. Common breastfeeding problems. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002;29(1):77–88. doi: 10.1016/s0889-8545(03)00053-6.
14. Berens P.D. Prenatal, intrapartum, and postpartum support of the lactating mother. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(2):365–376. doi: 10.1016/s0031-3955(08)70030-0.
15. Kvist L.J., Rydhstroem H. Factors related to breast abscess after delivery: a population-based study. *BJOG.* 2005;112(8):1070–1074. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00659.x.
16. Dener C., Inan A. Breast abscesses in lactating women. *World J Surg.* 2003;27(2):130–133. doi: 10.1007/s00268-002-6563-6.
17. Ortiz-Andrellucchi A., Sánchez-Villegas A., Rodríguez-Gallego C., Lemes A., Mjler N., Soria A. et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mother and their children. *Br J Nutr.* 2008;100(4):834–845. doi: 10.1017/S0007114508959183.
18. Kukkonen K., Savilahti E., Haahela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T. et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122(1):8–12. doi: 10.1542/peds.2007-1192.
19. Hurtado J.A., Maldonado-Lobon J.A., Diaz Roper M.P., Flores-Rojas K., Uberos J., Leante J.L. et al. 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.
20. 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(1):17–23. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-17-23.
21. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #: mastitis. Revision, May 2008. *Breastfeed Med.* 2008;3(3):177–180. doi: 10.1089/bfm.2008.9993.
22. Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD005458. doi: 10.1002/14651858.CD005458.pub3.
23. Gil-Campos M., Angel Lopez M., Rodriguez-Benitez V., Romero J., Roncero I., Linares D. et al. *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(2):231–238. doi: 10.1016/j.phrs.2011.11.016.
24. Maldonado J., Canabate F., Sempere L., Vela F., Sanchez A.R., Narbona E. et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):55–61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18.
25. Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Fernández L., Rodríguez J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1551–1558. doi: 10.1086/652763.

References

1. Yakovlev Y.Y., Manerov F.K. Lactostasis and lactation mastitis in pediatric practice. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2015;(2):32–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23733107>.
2. Pustotina O.A. Breastfeeding – problems and solutions. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2011;(4):131–139. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17683608>.
3. Kvist L.J., Larsson B.W., Hall-Lord M.L., Steen A., Schalén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J.* 2008;3:6. doi: 10.1186/1746-4358-3-6.
4. Kinlay J.R., O'Connell D.L., Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Aust N Z J Public Health.* 2001;25(2):115–120. doi: 10.1111/j.1753-6405.2001.tb01831.x.
5. Stafford I., Hernandez J., Laibl V., Sheffield J., Roberts S., Wendel G.Jr. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):533–537. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818187b0.
6. Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):479–480. doi: 10.1097/00006250-200702000-00064.
7. World Health Organization. *Mastitis: Causes and management.* 2000. Available at: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_00_13/en/
8. Schoenfeld E.M., McKay M.P. Mastitis and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the calm before the storm? *J Emerg Med.* 2010;38(4):31–34. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.11.021.
9. Dixon J.M., Khan L.R. Treatment of breast infection. *BMJ.* 2011;342:d396. doi: 10.1136/bmj.d396.
10. Thomsen A.C, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(5):492–495. doi: 10.1016/0002-9378(84)90022-x.
11. Amir L.H. Breast pain in lactating women-mastitis or something else? *Aust Fam Physician.* 2003;32(3):141–145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12666351>.
12. Spencer J.P. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):727–731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819238>.
13. Prachniak G.K. Common breastfeeding problems. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002;29(1):77–88. doi: 10.1016/s0889-8545(03)00053-6.
14. Berens P.D. Prenatal, intrapartum, and postpartum support of the lactating mother. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(2):365–376. doi: 10.1016/s0031-3955(08)70030-0.
15. Kvist L.J., Rydhstroem H. Factors related to breast abscess after delivery: a population-based study. *BJOG.* 2005;112(8):1070–1074. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00659.x.
16. Dener C., Inan A. Breast abscesses in lactating women. *World J Surg.* 2003;27(2):130–133. doi: 10.1007/s00268-002-6563-6.
17. Ortiz-Andrellucchi A., Sánchez-Villegas A., Rodríguez-Gallego C., Lemes A., Mjler N., Soria A. et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mother and their children. *Br J Nutr.* 2008;100(4):834–845. doi: 10.1017/S0007114508959183.
18. Kukkonen K., Savilahti E., Haahela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T. et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122(1):8–12. doi: 10.1542/peds.2007-1192.
19. Hurtado J.A., Maldonado-Lobon J.A., Diaz Roper M.P., Flores-Rojas K., Uberos J., Leante J.L. et al. 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.
20. 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(1):17–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-17-23.
21. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #: mastitis. Revision, May 2008. *Breastfeed Med.* 2008;3(3):177–180. doi: 10.1089/bfm.2008.9993.
22. Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD005458. doi: 10.1002/14651858.CD005458.pub3.
23. Gil-Campos M., Angel Lopez M., Rodriguez-Benitez V., Romero J., Roncero I., Linares D. et al. *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(2):231–238. doi: 10.1016/j.phrs.2011.11.016.
24. Maldonado J., Canabate F., Sempere L., Vela F., Sanchez A.R., Narbona E. et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):55–61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18.
25. Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Fernández L., Rodríguez J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1551–1558. doi: 10.1086/652763.

Информация об авторах:

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., неонатолог, педиатр, заведующая 1-м отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, профессор кафедры неонатологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: i.ryumina@mail.ru

Левадная Анна Викторовна, к.м.н., неонатолог, педиатр, заведующая отделом нутритивных технологий в неонатологии и педиатрии Института неонатологии и педиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: a_levadnaja@oparina4.ru

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., неонатолог, педиатр, директор института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: v_zubkov@oparina4.ru

Information about the authors:

Irina I. Ryumina, Dr. of Sci. (Med), neonatologist, pediatrician, head of the 1st Department of Pathology of Newborn and Premature Infants, professor of the Department of Neonatology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: i.ryumina@mail.ru

Anna V. Levadnaya, Cand. of Sci. (Med), neonatologist, pediatrician, Head of the Department of Nutritional Technology in Neonatology and Pediatrics, Institute of Neonatology and Pediatrics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: a_levadnaja@oparina4.ru

Viktor V. Zubkov, Dr. of Sci. (Med), neonatologist, pediatrician, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Head of the Department of Neonatology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: v_zubkov@oparina4.ru

Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время?

Е.В. Каннер^{✉1}, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru

А.В. Горелов^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

М.Л. Максимов^{3,4}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

А.С. Ермолаева², ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

И.С. Булгакова², ORCID: 0000-0002-6698-8889, e-mail: bulgakovarina4@gmail.com

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко с развитием антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), являются самыми частыми неблагоприятными эффектами антибактериальной терапии в амбулаторной практике. В данном обзоре приведены наиболее современные данные об антибиотик-ассоциированных поражениях кишечника. Представлены современные сведения о вопросах эпидемиологии и этиологических микробных факторов ААД и псевдомембранозного колита.

Авторы приводят клинические формы ААД, которые варьируют от идиопатической с картиной энтерита до патоген-специфической ААД (антибиотикоассоциированный колит). Комплексный подход к верификации ААД и тактике ведения пациентов дает возможность значительно уменьшить число и степень тяжести возможных осложнений. ААД, в т. ч. *C. difficile*-ассоциированные диарея/колит, должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибиотики в предшествующие 2 мес. В дополнение к клиническим признакам должны быть оценены результаты лабораторных тестов, подтверждающие наличие клостридиальной инфекции. В статье отражен алгоритм комплексного подхода к терапии ААД, где наряду с использованием метронидазола и ванкомицина большое значение придают пробиотикам, которые играют определенную роль не только в предупреждении рецидива, но и в профилактике данной патологии.

В статье представлена общая характеристика пробиотических препаратов, механизмы действия пробиотиков: антагонистическое воздействие на патогенные и условно-патогенные бактерии микробиоты, укрепление слизистого барьера ЖКТ, а также влияние на модуляцию иммунного ответа, в результате чего происходит запуск цепочки механизмов иммунологической защиты.

На основании публикаций отечественных и зарубежных исследователей рассмотрены возможности использования различных пробиотических штаммов бактерий, и в частности, перспективы применения *Lactobacillus reuteri*.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, антибактериальная терапия, пробиотики, *Lactobacillus reuteri*

Для цитирования: Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Булгакова И.С. Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время? *Медицинский совет*. 2020;(1):177-184. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-177-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What methods are currently available to prevent and treat antibiotic-associated diarrhoea in children?

Ekaterina V. Kanner^{✉1}, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

Maksim L. Maksimov^{3,4}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Anna S. Ermolayeva², ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

Irina S. Bulgakova², ORCID: 0000-0002-6698-8889, e-mail: bulgakovarina4@gmail.com

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Kazan State Medical Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

⁴ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov: 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Unwanted drug reactions of the gastrointestinal tract (GIT), often with the development of antibiotic-associated diarrhoea (AAD), are the most frequent adverse effects of antibacterial therapy in outpatient practice. This review presents the most current data on antibiotic-associated intestinal lesions. It provides up-to-date information on the epidemiology and etiology of microbial factors of AAD and pseudomembranous colitis.

The authors cite clinical forms of AAD, which range from idiopathic with a picture of enteritis to pathogen-specific AAD (antibiotic-associated colitis). A comprehensive approach to AAD verification and patient management tactics makes it possible to significantly reduce the number and severity of possible complications. AAD, including *C. difficile*-associated diarrhoea/colitis, should be suspected in any patient with diarrhoea who has received antibiotics in the previous 2 months. In addition to clinical signs, laboratory tests confirming clostridial infection should be evaluated. The article presents the algorithm of the comprehensive approach to the treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD), which along with the use of metronidazole and vancomycin places a high priority on the probiotics, which not only prevents relapse, but also protects from this pathology.

The article presents general characteristics of probiotic preparations, mechanisms of action of probiotics: antagonistic influence on pathogenic and opportunistic bacteria of microbiota, strengthening of mucous barrier of gastrointestinal tract, and also influence on modulation of immune response, as a result of which the chain of mechanisms of immunological protection starts.

On the basis of publications of domestic and foreign researchers, the possibilities of using various probiotic strains of bacteria, and in particular, the prospects of using *Lactobacillus reuteri*, have been considered.

Keywords: antibiotics, antibiotic-associated diarrhea, antibacterial therapy, probiotics, *Lactobacillus reuteri*

For citation: Kanner E.V., Gorelov A.V., Maksimov M.L., Ermolayeva A.S., Bulgakova I.S. What methods of prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children exist nowadays? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):177-184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-177-184.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основная часть потребления антибиотиков (АБ) в общей популяции приходится на сектор первичной медицинской помощи. Данные исследований показывают общий высокий уровень назначений АБ и свидетельствуют о том, что в значительном количестве случаев их применение в амбулаторной практике является неоправданным, что в условиях глобализации и активизации миграционных процессов способствует антибиотикорезистентности [1]. В то же время в ситуациях, когда антибактериальная терапия (АБТ) считается необходимой, целесообразным является воплощение легкодоступных, экономически эффективных и безопасных способов предотвращения развития АБ-ассоциированных побочных эффектов и осложнений, одним из которых может быть подключение пробиотической терапии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

В современном мире АБ являются наиболее распространенными лекарственными средствами, используемыми в детской и взрослой популяции. Согласно определению ВОЗ, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это не связанная с другими причинами диарея, определяемая как три и более эпизода неоформленного стула в течение минимум

двух дней подряд, развившаяся на фоне применения антибиотиков или в течение 8 недель после завершения курса АБТ [2]. Следует помнить, что риск ААД, обусловленной *C. difficile*, сохраняется в течение 3 месяцев. Частота развития ААД может варьировать от 3 до 29% в зависимости от профиля пациентов, класса используемых антимикробных препаратов и наличия предрасполагающих факторов и составляет в среднем 2–6% при применении фторхинолонов, около 15–20% – при терапии амоксициллином/клавуланатом и до 25% при назначении эритромицина [3–6]. Как отмечают многие исследователи, на фоне применения линкозамидов, амоксициллина/клавуланата и цефалоспоринов (в частности, цефиксима) отмечается наиболее высокая частота развития ААД [2, 7, 8]. Следует отметить, что, несмотря на постоянное усовершенствование схем АБТ, направленных на эрадикацию *Helicobacter pylori*, диарея как одна из возможных нежелательных лекарственных реакций (НЛР), сопровождающих эрадикационную терапию, возникает достаточно часто. Частота НЛР может быть в среднем 30–40%, а по данным некоторых исследований, достигает 67% и даже более 80%. Нередко развитие этих НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта является причиной преждевременной отмены эрадикационной терапии [8–10].

В детской популяции распространенность ААД варьирует от 6 до 70% (табл. 1). Отмечено, что ААД чаще всего наблюдается у детей в возрасте до 6 лет, что может

- **Таблица 1.** Распространенность ААД у детей в амбулаторной практике
- **Table 1.** Prevalence of AAD in children in outpatient practice

Авторы исследования, год	Страна	Тип исследования	Распространенность ААД	Возрастная группа
Mitchell, 1996 [11]	США	Эпидемиологическое	22/76 (28,9%)	12–47 мес.
Vanderhoof, 1999 [12]	США	РКИ	25/95 (26%)	6 мес. – 10 лет
Arvola, 1999 [13]	Финляндия	РКИ	9/58 (16%)	0–12 лет
Turck, 2003 [14]	США	Эпидемиологическое	71/650 (11%)	1 мес. – 15,4 лет
La Rosa, 2003 [15]	Италия	КИ	31/50 (62%)	6,6 лет
Seki, 2003 [16]	Япония	КИ	16/27 (69%)	НД
Kotowska, 2005 [17]	Польша	РКИ	22/127 (17,3%)	5 мес. – 15 лет
Damrongmanee, 2007 [18]	Таиланд	Эпидемиологическое	14/225 (6,2%)	4 мес. – 14,5 лет
Ruszczyński, 2008 [19]	Польша	РКИ	20/120 (17%)	3 мес. – 14 лет
Bargozzi, 2013 [20]	Италия	Эпидемиологическое	62/616 (10%)	1–8 лет

быть связано с процессами становления кишечной микрофлоры [8].

Обычно клинические симптомы ААД появляются немедленно на фоне приема АБ, но в некоторых случаях могут быть отложенными во времени и возникать через несколько недель или даже месяцев после прекращения медикаментозного лечения, что требует определенной бдительности при выяснении анамнеза болезни и диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с острыми гастроэнтеритами другой этиологии.

Течение ААД варьирует – от идиопатической с картиной энтерита, которую связывают с активацией группы условно-патогенных микроорганизмов (от 7 до 28) на фоне подавления прежде всего метаболической активности нормальной микрофлоры тонкой кишки, до патоген-специфической ААД (антибиотик-ассоциированный колит), причинами развития которой являются *C. difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca* (табл. 2) [21].

Диагностика ААД представлена на рис. 1.

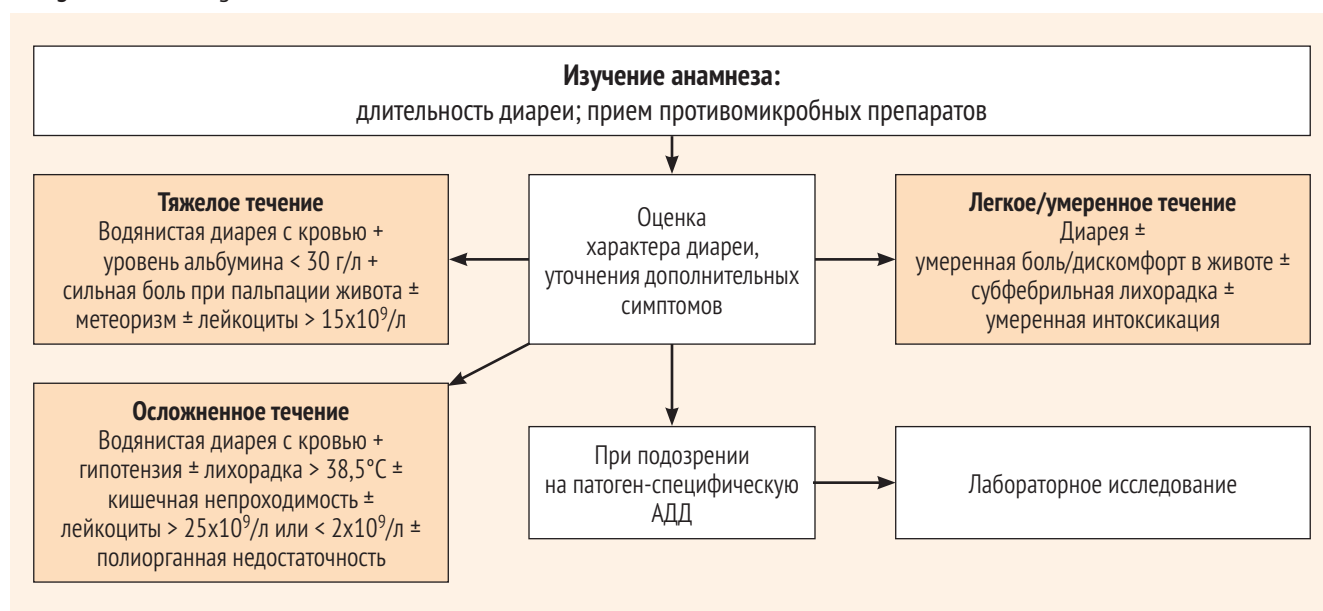
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ААД

На основании многих исследований показано, что наиболее эффективным способом является дополнительное использование препаратов для улучшения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и продуктов функционального питания, содержащих пищевые волокна, у больных, получающих АБП, что положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость АБТ [22–26]. Эффективность и актуальность назначения пробиотиков совместно и одновременно с АБП с целью профилактики ААД подтверждена результатами метаанализа [26, 27]. При этом имеет место статистически значимое снижение риска развития ААД на 44%, а диареи, ассоциированной с инфекцией *C. difficile*, – на 71% [26, 28]. Безусловно, важным является немедленное прекращение применения АБ-препарата, который был триггером. При необходимости назначают антидиарейные средства, а также средства для коррекции дегидратации (рис. 2) [29].

- **Таблица 2.** Клинические формы ААД
- **Table 2.** Clinical forms of AAD

ААД	Антибиотик-ассоциированный колит	
Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение с развитием псевдомембранозного колита
Водянистая диарея (5–7 раз в сутки). Умеренная боль в животе. Отсутствие лихорадки и лейкоцитоза	Водянистая диарея (10–15 раз в сутки). Боль в животе. Лихорадка до 38 °С. Умеренная дегидратация. Лейкоцитоз	Диарея 15–20 раз в сутки, примесь крови в кале. Астения. Лихорадка 38–40 °С. Тяжелая дегидратация. Высокий лейкоцитоз. Развитие осложнений: токсический мегаколон, перфорация, сепсис
Морфологические изменения не характерны	Морфологические изменения – сегментарный геморрагический колит (характерен для цитотоксин-продуцирующих штаммов <i>K. oxytoca</i>)	Морфологические изменения – вплоть до псевдомембранозного колита (характерен для <i>C. difficile</i>)

- **Рисунок 1.** Диагностика ААД
- **Figure 1.** AAD diagnosis

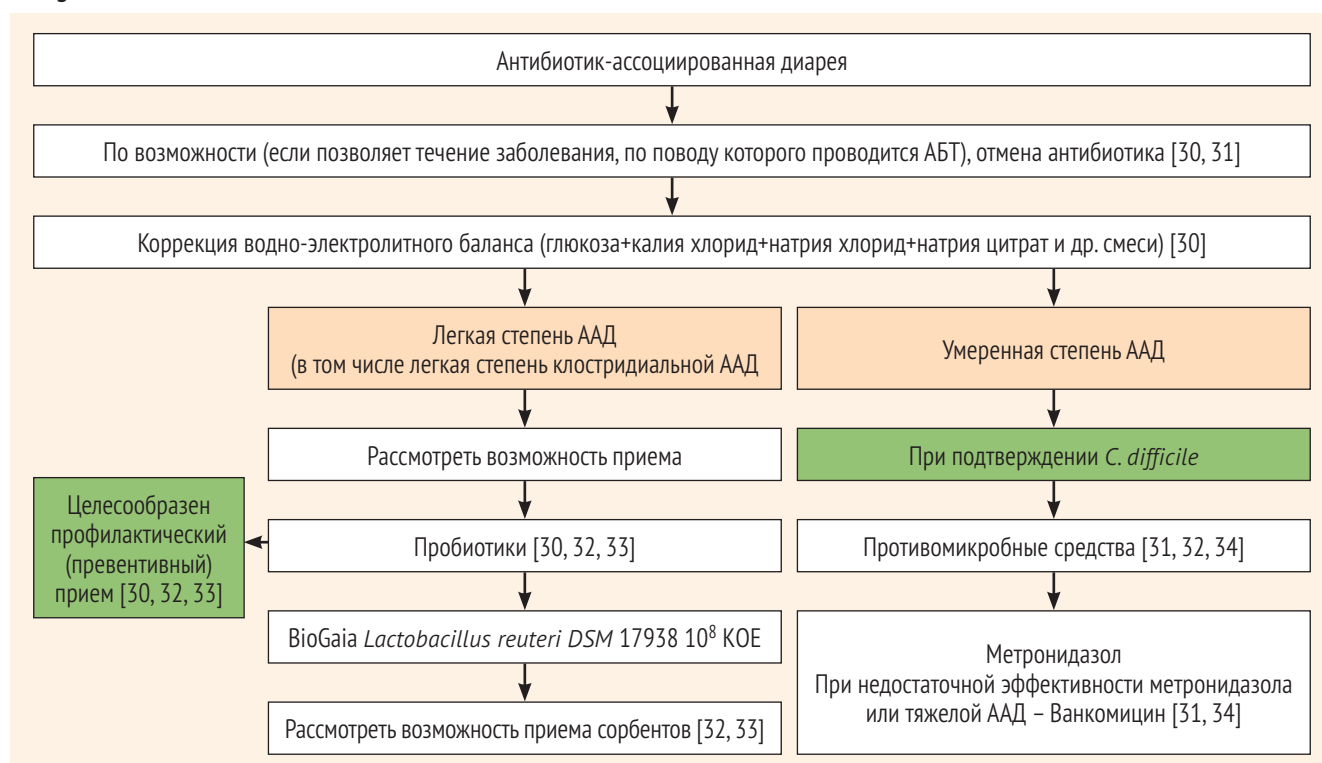


ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

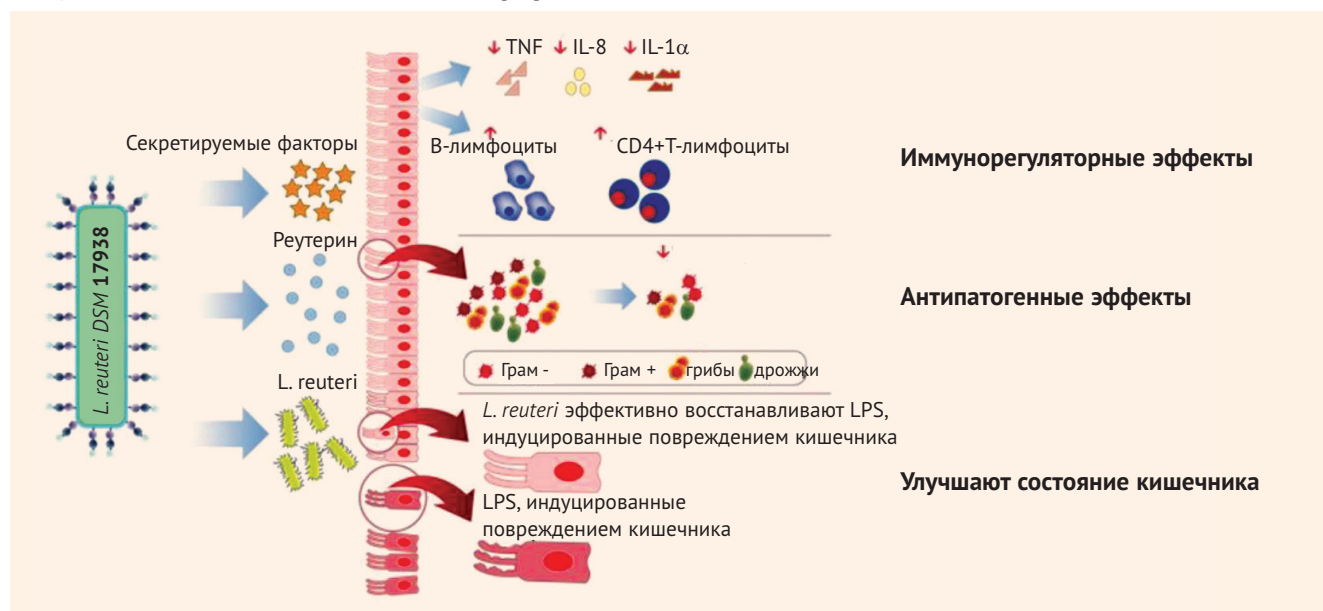
В практических рекомендациях и международных руководствах для профилактики ААД на фоне АБТ у взрослых и детей рекомендовано применение пробиотиков. По мнению ВОЗ, пробиотическими могут считаться только те штаммы, благоприятное влияние

которых на здоровье доказано в клинических исследованиях. Главными требованиями пробиотических штаммов является генетическая стабильность, безопасность в условиях рекомендованного использования, способность сохранять активность при транзите через желудочно-кишечный тракт, способность к пролиферации в кишечнике, эффективность по сравнению

- **Рисунок 2.** Лечение ААД
- **Figure 2.** AAD treatment



- **Рисунок 3.** Механизм *L. reuteri* DSM 17938 [41]
 ● **Figure 3.** Mechanism of *L. reuteri* DSM 17938 [41]



с плацебо, жизнеспособность в конце срока годности. Применение пробиотиков для профилактики ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика [8].

Эффективность применения пробиотиков в качестве средства для предупреждения ААД, согласно критериям доказательной медицины, имеет максимальный уровень доказательности А. Данные 22 метаанализов подтвердили, что пробиотики эффективны для предупреждения ААД. Относительный риск (ОР) ААД при приеме пробиотиков против приема плацебо равен 0,3966 (95% ДИ (доверительный интервал) – 27–0,57) [35]. Теоретически эффекты воздействия пробиотиков осуществляются через изменения состава микробиоты кишечника за счет конкуренции с представителями патогенной микрофлоры, поддержку и восстановление целостности кишечного барьера, предотвращение бактериальной транслокации и модуляцию активности локального иммунного ответа, однако эффективность пробиотиков является высокоштаммспецифичной и дозозависимой [36]. В свете новых данных о бактериоцинах (биологически активных веществах) можно предположить, что конкуренция с представителями патогенной микрофлоры основана также на прямом бактерицидном действии антимикробных пептидов, выделяемых пробиотическими штаммами. На животных моделях было показано, что бактериоцин-продуцирующие пробиотики могут уменьшать число патогенных бактерий в сложной комбинации кишечной флоры [37].

Учитывая перспективность использования пробиотических препаратов для профилактики и лечения ААД, а также возможность применения в схемах лечения инфекции *H. pylori*, стоит отдать предпочтение штамму *L. reuteri*

DSM 17938 (Protectis). Этот штамм поддерживает и регулирует физиологическое равновесие микрофлоры кишечника и процесс пищеварения. *L. reuteri* DSM 17938 повышают естественную защиту пищеварительной системы, создают благоприятные условия для формирования нормального микробиоценоза кишечника за счет того, что продуцируют молочную, уксусную кислоты, бактериоцины широкого спектра действия (реутерин, рейтероцилин), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте, в т. ч. *Helicobacter pylori* (pnc. 3) [38–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня эффективность и целесообразность применения пробиотиков для профилактики и лечения ААД у детей является предметом многочисленных исследований. Следует заметить, что согласно как клиническим наблюдениям, так и результатам многочисленных исследований совместное использование АБ и пробиотиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии. Данное сочетание может быть рекомендовано при лечении острых респираторных инфекций, острых кишечных инфекций, лямблиоза, в эрадикации *Helicobacter pylori*, в терапии заболеваний мочевыделительной системы. Результаты ряда двойных слепых плацебо-контролируемых исследований позволяют включить штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (BioGaia) в группу пробиотиков, используемых для поддержки при терапии ААД.

Поступила / Received 25.12.2019
 Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2020
 Принята в печать / Accepted 16.01.2020

- Versporten A., Bolokhovets G., Ghazaryan L., et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381–387. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70071-4.
- Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA.* 2017;30(10):46–47. doi: 10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9.
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis.* 1998;16(5):292–307. doi: 10.1159/000016879.
- Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl. 2):144–157. doi: 10.1086/428055.
- Salvo F., De Sarro A., Caputi A.P., Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):111–118. doi: 10.1517/14740330802527984.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4):702–710. doi: 10.1086/514958.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1992;15(5):573–581. doi: 10.1093/clind/15.4.573.
- Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. *Клиническая микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2019;21(3):196–206. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2019/3/cmhc-2019-t21-n3-p196/cmhc-2019-t21-n3-p196.pdf>.
- Wermelle J., Cunningham M., Dederding J.P., Girard L., Baumann R., Zelger G., et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(3):216–219. Available at: <https://www.em-consulte.com/en/article/159007>.
- Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G. Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter.* 2008;13(6):572–576. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x.
- Mitchell D.K., Van R., Mason E.H., Norris D.M., Pickering L.K. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(6):514–519. doi: 10.1097/00006454-199606000-00008.
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* 1999;135(5):564–568. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70053-3.
- Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkanen H., Salminen S., Maunula L., et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* 1999;104(5):e64. doi: 10.1542/peds.104.5.e64.
- Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O., et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):22–26. doi: 10.1097/00005176-200307000-00004.
- La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., Gambuzza F., Di Forti F., Inì G., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):447–452. Available at: <http://europepmc.org/article/med/14608267>.
- Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiya A., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int.* 2003;45(1):86–90. doi: 10.1046/j.1442-200X.2003.01671.x.
- Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):583–590. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x.
- Damrongmanee A., Ukrapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(3):513–517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17427529>.
- Ruszczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):154–161. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x.
- Bargozzi E., Gaiazzi M., Meneghin F., Ramponi G., Zuccotti G., Cardile S., et al. Antibiotic associated diarrhea in children: What happens in real life? *Digestive and Liver Disease.* 2013;45(2):263–311. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.150.
- Каннер Е.В., Горелов А.В., Крутихина С.Б. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет.* 2017;1(1):226–230. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-226-230.
- Белюсова Л.Н., Барышникова Н.В. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности. *Врач.* 2012;1(1):26–28. Режим доступа: <http://gyn.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-01-07.pdf>.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. *Питание, микробиоценоз и интеллект человека.* СПб.: СпецЛит; 2006. 590 с. Режим доступа: <https://ru.b-ok.cc/book/2901559/30f758>.
- Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. (ред.). *Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению.* 3-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед; 2013. 270 с.
- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):185–197. doi: 10.1177/1756283X11399115.
- Успенский Ю., Барышникова Н. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция. *Врач.* 2019;30(12):81–85. doi: 10.29296/25877305-2019-12-21.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized adults—a metaanalysis. *J Am Acad Nurse. Pract.* 2011;23(6):269–274. doi: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x.
- Vidlock E., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1355–1369. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.
- Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Войнован И.Н., Сабельникова Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики. *Эффективная фармакология. Гастроэнтерология.* 2019;15(28):52–57. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-52-57.
- Хавкин А.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков. *Трудный пациент.* 2018;1(1–2):48–52. Режим доступа: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2018/03/11.pdf>.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478–498. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Труханов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(5):56–65. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65.
- Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. *Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI).* М.; 2017. 24 с. Режим доступа: http://www.gncc.ru/rec/recommendation_clostridium_difficile.pdf.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361. doi: 10.1136/bmj.324.7350.1361.
- Sansotta N., Peroni D.G., Romano S., et al. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(5):661–669. doi: 10.1097/MOP.0000000000000808.
- Egan K., Field D., Rea M.C., Ross R.P., Hill C., Cotter P.D. Bacteriocins: Novel Solutions to Age Old Spore-Related Problems? *Front Microbiol.* 2016;8(7):461. doi: 10.3389/fmicb.2016.00461.
- Reid G., Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect.* 2002;4(3):319–324. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01544-7.
- Cherian P.T., Wu X., Yang L., Scarborough J.S., Singh A.P., Alam Z.A., Lee R.E., Hurdle J.G. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3061–3069. doi: 10.1093/jac/ckv231.
- Abhisingha M., Dumnit 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.
- Srinivasan R., Kesavelu D., Veligandla K.C., Muni S.K., Mehta S.C. Lactobacillus reuteri DSM 17938: Review of Evidence in Functional Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Ther.* 2018;8(3):350. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000350>.

References

- Versporten A., Bolokhovets G., Ghazaryan L., et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381–387. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70071-4.
- Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA.* 2017;30(10):46–47. doi: 10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9.
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis.* 1998;16(5):292–307. doi: 10.1159/000016879.
- Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl. 2):144–157. doi: 10.1086/428055.
- Salvo F., De Sarro A., Caputi A.P., Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):111–118. doi: 10.1517/14740330802527984.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4):702–710. doi: 10.1086/514958.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1992;15(5):573–581. doi: 10.1093/clind/15.5.573.
- Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsiouk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Klinicheskaya mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(3):196–206. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2019/3/cm-ac-2019-t21-n3-p196/cm-ac-2019-t21-n3-p196.pdf>.
- Wermeille J., Cunningham M., Dederding J.P., Girard L., Baumann R., Zelger G., et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(3):216–219. Available at: <https://www.em-consulte.com/en/article/159007>.
- Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G. Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter.* 2008;13(6):572–576. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x.
- Mitchell D.K., Van R., Mason E.H., Norris D.M., Pickering L.K. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(6):514–519. doi: 10.1097/00006454-199606000-00008.
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* 1999;135(5):564–568. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70053-3.
- Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkänen H., Salminen S., Maunula L., et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* 1999;104(5):e64. doi: 10.1542/peds.104.5.e64.
- Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O., et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):22–26. doi: 10.1097/00005176-200307000-00004.
- La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., Gambuzza F., Di Forti F., Ini G., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporegens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):447–452. Available at: <http://europepmc.org/article/med/14608267>.
- Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiya A., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int.* 2003;45(1):86–90. doi: 10.1046/j.1442-200X.2003.01671.x.
- Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):583–590. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x.
- Damrongmanee A., Ukrapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(3):513–517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17427529>.
- Ruszczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):154–161. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x.
- Bargozzi E., Gaiazzi M., Meneghin F., Ramponi G., Zuccotti G., Cardile S., et al. Antibiotic associated diarrhea in children: What happens in real life? *Digestive and Liver Disease.* 2013;45(2):263–311. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.150.
- 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(1):226–230. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-226-230.
- Baryshnikova N., Belousova L. Antibiotics and probiotics: provision of efficacy and safety. *Vrach = The Doctor.* 2012;1(1):26–28. (In Russ.) Available at: <http://gyn.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-01-07.pdf>.
- Tkachenko E.I., Uspenskiy YU.P. *Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka = Nutrition, microbiocenosis and human intelligence.* SPb.: SpetsLit; 2006. 590 p. (In Russ.) Available at: <https://ru.b-ok.cc/book/2901559/30f758>.
- Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspenskiy YU.P. (ed.). *Disbioz kishchevika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu = Intestinal dysbiosis. Diagnostic and Treatment Guide.* 3rd ed., corrected and supplemented. St. Petersburg: InformMed; 2013. 270 p. (In Russ.)
- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):185–197. doi: 10.1177/1756283X11399115.
- Uspenskiy YU., Baryshnikova N. Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea in hospital conditions: prevention and correction. *Vrach = The Doctor.* 2019;30(12):81–85. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2019-12-21.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults—a metaanalysis. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011;23(6):269–274. doi: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x.
- Vidlock E., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1355–1369. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.
- Bordin D.S., Indeykina L.K.H., Voinov I.N., Sabel'nikova E.A. Antibiotic-associated diarrhoea and eradication *Helicobacter pylori*: ways to prevent. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology.* 2019;15(28):52–57. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-52-57.
- Khavkin A.I. Antibiotic-Associated Diarrhea: The Possibilities of Using Probiotics. *Trudnyy patient = Difficult Patient.* 2018;1(2):48–52. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2018/03/11.pdf>.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478–498. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Y.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(5):56–65. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65.
- Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- Shelygin YU.A., Alëshkin V.A., Sukhina M.A. et al. *Clinical recommendations of the National Association of specialists in the control of infections associated with medical care and the All-Russian Public Non-Profit Organization "Association of Coloproctologists of Russia" on diagnosis, treatment and prevention of clostridium difficile-associated diarrhea (CDI).* Moscow; 2017. 24 p. (In Russ.) Available at: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_clostridium_difficile.pdf.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361. doi: 10.1136/bmj.324.7350.1361.
- Sansotta N., Peroni D.G., Romano S., et al. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(5):661–669. doi: 10.1097/MOP.0000000000000808.
- Egan K., Field D., Rea M.C., Ross R.P., Hill C., Cotter P.D. Bacteriocins: Novel Solutions to Age Old Spore-Related Problems? *Front Microbiol.* 2016;8(7):461. doi: 10.3389/fmicb.2016.00461.
- Reid G., Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect.* 2002;4(3):319–324. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01544-7.
- Cherian P.T., Wu X., Yang L., Scarborough J.S., Singh A.P., Alam Z.A., Lee R.E., Hurdle J.G. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3061–3069. doi: 10.1093/jac/dkv231.
- Abhisingha M., Dumnill 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.
- Srinivasan R., Kesavelu D., Veligandla K.C., Muni S.K., Mehta S.C. Lactobacillus reuteri DSM 17938: Review of Evidence in Functional Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Ther.* 2018;8(3):350. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000350>.

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела 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, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, 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 имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: crie@pcr.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. Бултерова, д. 36; 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 имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

Булгакова Ирина Сергеевна, студентка 5-го курса факультета клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: bulgakovarina4@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Kanner, 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 St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: ekanner@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Deputy Director for Research of the Federal State Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor", 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia, 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 St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: agorelov_05@mail.ru

Maksim L. Maksimov, 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, 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia, 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

Anna S. Ermolayeva, 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 St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru; e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

Irina S. Bulgakova, 5th year student of the Department of Clinical Medicine, 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 St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: bulgakovarina4@gmail.com

Диагностика остеопороза в детском возрасте

Н.Г. Киселева¹, e-mail: kinatta@rambler.ru

Т.Е. Таранушенко^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Н.К. Голубенко², e-mail: ritmolog58@mail.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

Резюме

Остеопороз является одной из значимых проблем педиатрии, что обусловлено многофакторностью и высокой распространенностью данной патологии, особенностями течения заболевания в детском возрасте, а также необходимостью раннего выявления изменений минеральной плотности кости для предупреждения переломов. Особый интерес представляют новые технологии оценки основных показателей фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма в костной ткани и их информативность в рутинной клинической практике.

Цель настоящей публикации – представить обобщенные данные по клинко-лабораторным критериям и раннему выявлению остеопороза у детей и подростков.

Остеопороз является системным метаболическим заболеванием скелета, характеризующимся снижением костной массы, микроструктурной перестройкой костной ткани, повышенной хрупкостью и ломкостью костей. В зависимости от патогенетического механизма различают два варианта болезни: первичный (без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани) и вторичный (эндокринный, алиментарный, ятрогенный и др.). Основой заболевания следует считать нарушения баланса между резорбцией кости и остеосинтезом, которые длительное время могут протекать латентно и нередко выявляются случайно при проведении рентгенологического обследования в связи с другой соматической патологией.

Клинические проявления остеопороза у детей условно делят на две группы – внекостные (тканевой дефицит кальция) и костные (снижение минерализации и нарушение архитектоники кости).

В представленном обзоре рассмотрены диагностические критерии остеопороза на основе данных остеоденситометрии (определение минеральной плотности кости), анализа маркеров костного метаболизма (показатели активности остеокластов и остеобластов), оценки минерального обмена (содержание кальция и фосфора в крови, экскреция с мочой), а также дополнительных методов обследования (обеспеченность витамином D, гормональный статус, молекулярно-генетические обследования, рентгенологическая визуализация и др.).

Отдельное внимание уделено важности анамнеза на основе специальной анкеты-опросника, согласно которой наличие одного положительного ответа может свидетельствовать о дефиците кальция и позволяет выделить группы риска по нарушению минерализации костей.

В публикации обозначены основные лабораторные и инструментальные маркеры остеопороза у детей, к которым отнесены изменение Z-критерия более 2 SD (по данным остеоденситометрии), уровень биохимических показателей резорбции и формирования костной ткани (с-концевой-телопептид, оксипролин, остеокальцин, кислая щелочная фосфатаза и др.), повышение экскреции кальция с мочой.

Ключевые слова: остеопороз, фосфорно-кальциевый обмен, ремоделирование кости, диагностика, дети, подростки

Для цитирования: Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Диагностика остеопороза в детском возрасте.

Медицинский совет. 2020;(1):186-193. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-186-193.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis of osteoporosis at an early age

Natalya G. Kiseleva¹, e-mail: kinatta@rambler.ru

Tatyana E. Taranushenko^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Natalya K. Golubenko², e-mail: ritmolog58@mail.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizana Zheleznyaka St., 660022, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 2a, Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia

Abstract

Osteoporosis is one of the significant problems of pediatrics, due to numerous factors and the high prevalence of this pathology, the characteristics of the onset of diseases in childhood, as well as the need for early changes in bone mineral density to prevent fractures. Of particular interest are new technologies for assessing the main indicators of phosphorus-calcium metabolism and metabolism in bone tissue and their lack of information in routine clinical practice.

The purpose of this publication is to present generalized data on clinical and laboratory parameters and early detection of osteoporosis in children and adolescents.

Osteoporosis is a systemic metabolic disease of the skeleton, characterized by a decrease in bone mass, microstructural remodeling of bone tissue, increased fragility and fragility. Depending on the pathogenetic mechanism, two types of diseases are distin-

guished: primary (without concomitant pathology or medications that adversely affect bone metabolism) and secondary (endocrine, nutritional, iatrogenic, etc.). The main diseases should be considered a violation of the balance between bone resorption and osteosynthesis, when it can occur for a long time latently and often manifests itself accidentally during an X-ray examination in connection with another somatic pathology.

The clinical manifestations of osteoporosis in children are conditionally divided into 2 groups – extra-bone (tissue calcium deficiency) and bone (decreased mineralization and impaired bone architectonics).

The review presents diagnostic criteria for osteoporosis based on osteodensitometry (determination of bone mineral density), analysis of markers of bone metabolism (exposure to osteoclasts and osteoblasts), assessment of mineral metabolism (calcium and phosphorus in the blood, urinary excretion), and additional research methods (provision with vitamin D, hormonal status, molecular genetic studies, x-ray imaging, etc.).

Special attention is paid to the importance of the anamnesis based on special questionnaires, according to which calcium deficiency can be identified and risk groups for violation of bone mineralization can be identified.

The publications indicate the main laboratory and instrumental markers of osteoporosis in children with a change in the Z-criterion of more than 2 SD (according to osteodensitometry), the level of biochemical parameters of bone resorption and formation (c-terminal-telopeptide, hydroxyproline, osteocalcin, acid alkaline phosphatase), etc.), increased excretion of calcium in urine.

Keywords: osteoporosis, calcium-phosphorus metabolism, bone remodeling, diagnosis, children, adolescents

For citation: Kiseleva N.G., Taranushenko T.E., Golubenko N.K. Diagnosis of osteoporosis at an early age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):186-193. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-186-193.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (далее ОП) является одной из значимых проблем современной медицины и занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Это обусловлено многофакторностью данной патологии, поздней верификацией из-за особенностей течения заболевания (длительный латентный период), высокой частотой инвалидизации, а также летальных исходов при повреждении шейки бедра. Прогрессивное увеличение количества пациентов с ОП происходит вследствие омоложения заболевания. Эксперты ВОЗ считают ОП одной из значимых проблем педиатрии. По данным разных авторов, сниженные показатели МПК имеют 38–43% российских детей в возрасте 5–18 лет без сопутствующей соматической патологии (мальабсорбция, гепатит, тиреотоксикоз, СД и др.), а ОП выявлен у 10–11% подростков 14–15 лет и у 5–6% подростков 17–18 лет [1–9]. Указанные обстоятельства определяют актуальность проблемы ОП в детском возрасте, обосновывают необходимость комплексного изучения патогенетических механизмов развития, а также современных лабораторных и инструментальных маркеров нарушения метаболизма в костной ткани.

ОП – это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящими к повышенной хрупкости и ломкости костей [4–7, 10–14].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Вид ОП [12]:

1. ПЕРВИЧНЫЙ

1.1. Идиопатический ювенильный ОП (ОП без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани).

1.2. Несовершенный остеогенез.

2. ВТОРИЧНЫЙ

2.1. При эндокринопатиях.

2.2. При дефиците нутриентов.

2.3. При хронических соматических заболеваниях.

2.4. При опухолевых заболеваниях.

2.5. При иммобилизации.

2.6. При приеме медикаментов (ятрогенный).

Международная классификация болезней (МКБ-10)

(нарушения плотности и структуры кости – M80-M85):

- M80. ОП с патологическим переломом.
- M81. ОП без патологического перелома.
- M82. ОП при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- M83. Остеомалация у взрослых.
- M84. Нарушения целостности кости.
- M85. Другие нарушения плотности и структуры кости.

ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОПОРОЗА

ОП развивается из-за нарушения баланса между резорбцией кости и остеосинтезом. Основной причиной дисбаланса процессов костного ремоделирования является дефицит кальция и/или витамина D (кроме гиперпаратиреоза, при котором вследствие избыточной продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) активируются остеокласты, а в крови отмечается повышенный уровень кальция). Следует отметить, что у детей латентная гипокальциемия длительное время может быть бессимптомной. Вместе с тем дефицит кальция, даже кратковременный, приводит к повышению секреции ПТГ паращитовидными железами и компенсаторной мобилизации кальция из костного депо в кровяное русло. Помимо дефицита кальция и витамина D, на активность остеобластов и остеокластов оказывают влияние другие факторы (табл. 1).

● **Таблица 1.** Патогенетические механизмы развития первичного и вторичного остеопороза [4, 6, 12–17]

● **Table 1.** Pathogenetic mechanisms of the development of primary and secondary osteoporosis [4, 6, 12–17]

Заболевание	Основные патогенетические механизмы развития ОП	Влияние на моделирование кости
1. ПЕРВИЧНЫЙ ОП		
1.1. Идиопатический ювенильный ОП	• мутация гена VDR • снижение секреции кальцитонина • дефицит активных метаболитов витамина D	• ускорение резорбции костной ткани • снижение остеосинтеза
1.2. Несовершенный остеогенез	• мутация генов, отвечающих за структуру, синтез или сборку коллагена I типа • дефектный коллаген или недостаточное количество коллагена	• нарушение синтеза коллагена остеобластами • периостальная и эндостальная дистрофия
2. ВТОРИЧНЫЙ ОП		
2.1. Эндокринные заболевания		
Сахарный диабет	• дефицит инсулина • гипергликемия • микроангиопатия в костной ткани • иммунное воспаление • дефицит активных метаболитов витамина D • снижение биодоступности кальция, усиление экскреции с мочой	• стимуляция активности остеокластов • снижение активности остеобластов, замедление остеосинтеза
Гипогонадизм	• дефицит половых гормонов (эстрогены у девочек, тестостерон у мальчиков) • относительный дефицит ИФР-1, СТГ • дефицит витамина D • снижение абсорбции кальция в кишечнике	• замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани
Болезнь/синдром Иценко – Кушинга	• избыток кортизола • угнетение секреции ИФР-1, СТГ • снижение кишечной абсорбции и почечной реабсорбции кальция	• угнетение функции остеобластов • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани
Соматотропная недостаточность	• дефицит СТГ (ГР) • дефицит ИФР-1 • снижение уровня активной формы витамина D • снижение абсорбции кальция и фосфора в кишечнике	• снижение активности остеобластов, замедление остеосинтеза
Гипертиреоз	• избыток тиреоидных гормонов • снижение кишечной абсорбции кальция и фосфора, повышенная экскреция кальция с мочой	• стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани
Гипотиреоз	• дефицит тиреоидных гормонов • снижение кишечной абсорбции кальция и фосфора, повышенная экскреция кальция с мочой*	• снижение функции остеобластов, замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции
* На фоне терапии левотироксином натрия.		
Гиперпаратиреоз	• избыток ПТГ • гиперкальциемия, гиперкальциурия	• стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани • нефрокальциноз
2.2. Алиментарный дефицит нутриентов		
Несбалансированное питание, вегетарианство, анорексия	• дефицит кальция, витамина D, лактозы, белка	• замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции
2.3. Хронические соматические заболевания		
Ревматические заболевания (системные васкулиты, ювенильный дерматомиозит, РА)	• системное воспаление, повышение активности провоспалительных цитокинов • микроангиопатия в костной ткани • местный воспалительный процесс в суставах • уменьшение механической нагрузки • усиление катаболических процессов, угнетение синтеза белка • нарушение метаболизма кальция и витамина D (при поражении почек) • ятрогенные нарушения метаболизма кальция и витамина D (ГКС, цитостатики и др.)	• угнетение функции остеобластов, замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани
Хронические заболевания легких (муковисцидоз, БА и др.)	• системное воспаление, повышение активности провоспалительных цитокинов • ятрогенные нарушения метаболизма кальция и витамина D (ГКС)	• стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани • угнетение функции остеобластов
Заболевания ЖКТ (мальабсорбция, энтеропатии, заболевания желудка, патология печени и поджелудочной железы)	• нарушение абсорбции минералов, витамина D, белка • нарушение обмена витамина D	• стимуляция активности остеокластов • замедление костного метаболизма

● **Таблица 1.** (окончание)

● **Table 1.** (end)

Заболевание	Основные патогенетические механизмы развития ОП	Влияние на моделирование кости
Заболевания почек (ХПН, тубулопатии)	• дефект реабсорбции и экскреции фосфора, белка, кальция • гиперфосфатемия • увеличение секреции ПТГ • снижение синтеза кальцитриола • уменьшение всасывания кальция в кишечнике	• повышение активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани
2.4. Опухолевые заболевания		
Лейкоз, лимфома, нейробластома, миеломная болезнь, метастазы в костную ткань	• ятрогенные нарушения метаболизма кальция и витамина D (ГКС, цитостатики и др.) • остеолитические метастазы	• угнетение функции остеобластов • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани • локальные деструктивные изменения костной ткани
2.5. Иммобилизационный ОП		
Иммобилизация	• снижение мышечной активности • уменьшение механической нагрузки • изменение внутрикостных сосудов, уменьшение интенсивности кровотока • уменьшение количества остеобластов • увеличение количества остеокластов	• снижение функции остеобластов • повышение активности остеокластов
2.6. При приеме медикаментов (ятрогенный)		
ГКС, антиконвульсанты, цитостатики, антациды с алюминием, ингибиторы протонной помпы, гепарин, фуросемид, тироксин	• нарушение метаболизма витамина D в печени • ингибирующее влияние на клеточные функции печени • повышение активности ПТГ • снижение кишечной абсорбции кальция и фосфора, повышенная экскреция кальция с мочой	• повышение активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани • замедление костного метаболизма

Нарушение процессов физиологического моделирования приводит к истончению трабекул и перфорации костных пластинок в губчатой части кости и появлению резорбционных полостей в кортикальной части. Снижение костной массы, нарушение микроархитектоники и развитие порозности костной ткани приводят к повышенной хрупкости кости, появлению «молчащих» микропереломов и высокому риску низкоэнергетических переломов [2, 6, 12].

Известно, что процессы ремоделирования наиболее активно происходят в трабекулярной части кости, поэтому первые признаки ОП появляются в костях, состоящих преимущественно из трабекулярной ткани (тела позвонков и дистальные отделы длинных костей) [6].

По данным литературы, кроме генерализованного ОП, встречается локальное снижение костной массы. Местный (локальный) ОП обусловлен нарушением кровообращения, возникающим при иммобилизации (перелом, неврит, ожог и др.) или физической перегрузке конечности (перегрузка одной конечности из-за нарушения функции другой) [6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Известно, что ОП длительное время может протекать латентно [6]. Эксперты ВОЗ называют это заболевание безмолвной эпидемией.

Нередко признаки ОП выявляются случайно при проведении планового рентгенологического обследования в связи с другой патологией (рентгенография позвоночника при нарушении осанки, оценка костного возраста при задержке роста и др.). Следует отметить, что рентгенологические изменения появляются при снижении костной массы

уже на 30–35% и свидетельствуют о поздней верификации патологии. У взрослых пациентов в большинстве случаев первым проявлением болезни является перелом костей.

В детском возрасте клинические проявления ОП можно условно разделить на две группы – внекостные (тканевой дефицит кальция) и костные (снижение минерализации и нарушение архитектоники кости).

1. Внекостные проявления ОП:

- изменения ногтей (ломкость, слоистость),
- ломкость, повышенное выпадение волос,
- множественный кариес, изменения эмали зубов,
- повышенная утомляемость мышц спины в положении стоя или сидя,
- парестезии, боли в икроножных мышцах и/или подергивания мышц голени.

2. Костные проявления ОП:

- нарушения осанки, искривления позвоночника, сутулость, кифоз, кифосколиоз, сглаженность лордоза в поясничном отделе,
- замедление темпов роста и/или уменьшение показателя роста стоя (снижение высоты тел позвонков),
- ноющие преходящие боли в спине и/или ногах после физической нагрузки, реже – в руках,
- боли в позвоночнике, болезненность при пальпации и перкуссии позвонков («корешковый» синдром),
- боли в крупных суставах (коленных, голеностопных, тазобедренных) и костях таза при нагрузках и в покое без признаков воспаления и гуморальной активности,
- отставание костного возраста от паспортного,
- патологические низкоэнергетические переломы костей (при незначительной или минимальной травме или при физической нагрузке).

Наиболее типичные переломы при ОП:

- тело позвонков (компрессионные переломы),
- шейка бедра,
- область вертелов бедренной кости,
- дистальный отдел лучевой кости,
- проксимальный отдел плечевой кости.

3. Дополнительные симптомы при несовершенном остеогенезе [18]

I тип, легкий, недеформирующий

- голубые склеры
- умеренная деформация конечностей
- гипермобильность суставов
- компрессионные переломы позвонков
- может быть задержка роста, тугоухость, несовершенный дентиногенез

II тип, перинатальный, летальный

- внутриутробные переломы
- тяжелое поражение скелета
- выраженные деформации конечностей
- нарушение минерализации костей черепа
- ризомелия (укорочение и утолщение плеч и бедер)
- висцеральные грыжи
- легочная недостаточность

III тип, тяжелый, деформирующий

- короткие искривленные конечности
- короткое туловище
- тяжелый сколиоз
- несовершенный дентиногенез
- белые или голубые склеры
- внутриутробные и перинатальные переломы
- задержка роста
- гиперпластические костные мозоли

IV тип, деформирующий, средней тяжести

- рахитоподобные изменения метафизов при рождении, в последующем – линии склероза в метафизах
- умеренные деформации скелета
- несовершенный дентиногенез
- голубые склеры
- умеренная задержка роста
- кальцификация межкостных мембран предплечья и голени
- гипертрофические костные мозоли

V тип, деформирующий, средней тяжести

- вариабельный фенотип
- белые склеры
- кальцификация межкостных мембран предплечья
- дислокации головки лучевой кости
- нормальный дентин
- гиперпластическая костная мозоль

VI тип, деформирующий, гиперостеоидный

- умеренная задержка роста
- белые склеры
- нормальный дентин
- раннее начало переломов
- накопление остеоида в местах переломов
- остеомалиция при биопсии
- плохой ответ на терапию бифосфонатами

VII тип, деформирующий

- внутриутробные переломы

- ризомелия
- соха вага
- белые или голубые склеры
- нормальный дентин
- напоминает клинику несовершенного остеогенеза III типа *VIII тип, тяжелый*
- тяжелые деформации, выраженная задержка роста
- выраженная деминерализация скелета
- длинные фаланги
- платиспондиллия
- сколиоз, расширение метафизов
- белые склеры *IX–XV типы*
- грубая задержка роста
- короткие искривленные конечности
- серые или голубые склеры

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

1. Оценка минеральной плотности кости (остеоденситометрия)

Виды денситометрии:

- рентгеновская абсорбциометрия (моноэнергетическая, двухэнергетическая),
- ультразвуковая костная денситометрия,
- фотонная абсорбциометрия (однофотонная, двухфотонная),
- количественная КТ.

«Золотой стандарт» диагностики – DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) позволяет измерять минеральную плотность костной ткани осевого и периферического участков скелета [1–7, 12–15]. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, используется для ранней диагностики ОП и выявляет даже 2–5% потери костной массы [5, 14].

Показания к проведению денситометрии [3].

Абсолютные показания:

- Более одного перелома костей в течение года.
- Перелом проксимального отдела бедренной кости, позвоночника, проксимального отдела плечевой кости, дистального метаэпифиза лучевой кости.
- Выраженная остеопения или ОП по результатам ультразвуковой денситометрии.
- Отставание локального костного возраста от паспортного > 2 лет.

Относительные показания:

- Низкая масса тела (сниженный показатель ИМТ).
- Анамнез (риск развития ОП).
- Остеопения по результатам УЗ-денситометрии.
- ОП у ближайших родственников.

Помимо диагностики ОП, костная денситометрия используется для контроля лечения (оценка динамики МПК на фоне проводимой терапии).

2. Оценка маркеров костного метаболизма (ремоделирования кости)

Биохимические маркеры остеомоделирования отражают активность остеобластов и остеокластов, коррелиру-

ют с показателями костного метаболизма и используются для диагностики и контроля эффективности проводимой терапии ОП.

Показатели костной резорбции (активность остеокластов):

- С-концевой телопептид (β -CrossLaps) в крови или в суточной моче,
- экскреция с мочой оксипролина и/или дезоксипиридинолина.

Показатели активности формирования кости (активность остеобластов):

- остеокальцин,
- кислая ЩФ (специфический костный изофермент),
- пропептид человеческого коллагена 1-го типа (P1NP).

Наиболее часто в педиатрической практике используют определение уровня С-концевого телопептида, остеокальцина и костной ЩФ.

С-концевой телопептид. Известно, что процесс резорбции кости происходит под действием ферментов протеаз, секретируемых остеокластами. Под действием протеаз происходит деградация молекулы коллагена с образованием низкомолекулярных фрагментов (С-концевые и N-концевые телопептиды, пиридинолин, пептиды коллагена и др.), которые поступают в кровоток, затем в почки и печень, где расщепляются до микромолекул и выводятся с мочой. Наиболее информативными маркерами резорбции кости у детей являются С-концевые телопептиды [5, 6].

Остеокальцин – неколлагеновый белок костного матрикса, синтезируется остеобластами и отражает активность остеосинтеза. Уровень остеокальцина постепенно нарастает с раннего детского возраста и достигает максимальных значений в пубертатном периоде [5, 6].

Концентрация С-концевых телопептидов и остеокальцина у детей коррелирует со скоростью роста, повышаясь в периоды интенсивного вытяжения (в 5–6 лет и в пубертатном периоде). Поэтому для адекватной оценки состояния костного метаболизма и согласованности процессов ремоделирования в период физиологического ускорения темпов роста целесообразно одновременное определение маркеров активности и остеобластов, и остеокластов.

Костная щелочная фосфатаза. Традиционно в клинической практике при патологии костной системы используют показатель общей щелочной фосфатазы (ЩФ). Следует отметить, что ЩФ представлена несколькими изоферментами: костным (50%), почечным, печеночным, кишечным и плацентарным. Все эти фракции циркулируют в кровяном русле и отражают содержание общей ЩФ [6].

Для оценки костного метаболизма необходимо определять костную ЩФ, т. к. только этот изофермент принимает участие в минерализации костного матрикса и отражает метаболическую активность остеобластов.

По данным литературы, концентрация костной ЩФ коррелирует с уровнем ионизированного кальция крови, а динамика ее содержания в крови характеризует изменение состояния МПК [6].

3. Оценка минерального обмена

1.1. Содержание кальция (не связанный с белками и общий) и фосфора в крови.

Известно, что в сыворотке крови кальций содержится в виде нескольких фракций: связанный с цитратными ионами, связанный с альбумином и не связанный с альбумином (ионизированный). Суммарно они отражают показатель общего кальция. Наиболее информативным является уровень ионизированного кальция, т. к. данная фракция напрямую контролируется ПТГ, кальцитонином и кальцитриолом и наиболее точно отражает состояние кальциевого обмена [4, 6, 15].

Сывороточный неорганический фосфор также представлен несколькими фракциями (связанный и не связанный с альбумином, связанный с натрием, кальцием и магнием), но в клинической практике наиболее часто используют определение общего показателя.

Следует отметить, что при ОП уровень кальция и фосфора крови находится в пределах нормальных значений. Исключение составляет ОП, обусловленный гиперпаратиреозом, для которого характерны гиперкальциемия и гипофосфатемия.

1.2. Суточная экскреция кальция с мочой.

По мнению ряда авторов, определение экскреции кальция с мочой используют для оценки всасывания кальция в кишечнике. Снижение этого показателя указывает на дефицит витамина D, приводящий к нарушению абсорбции минералов в ЖКТ (табл. 2). При ОП экскреция кальция с мочой повышается.

● **Таблица 2.** Снижение минеральной плотности кости у детей оценивают по Z-критерию

● **Table 2.** Reduction in bone mineral density in children is assessed in terms of Z-scores

Значение Z-критерия, SD*	Стадия ОП
до 1,0	норма (здоровая кость)
от 1,0 до 2,5	остеопения
более 2,5	ОП

Z-критерий – отклонение индивидуального значения от средневозрастной нормы у детей соответствующего пола и возраста.

* SD (Standard Deviation) – стандартное отклонение от возрастной нормы.

1.3. Кальций-креатининовый индекс в разовой порции утренней мочи.

ККИ – это концентрация кальция по отношению к концентрации креатинина в моче [19]. Согласно литературным данным, ККИ не зависит от количества кальция, поступившего с пищей, и является информативным показателем, достоверно отражающим резорбцию костной ткани [6].

1.4. Канальцевая реабсорбция фосфата.

Показатель, достоверно отражающий экскрецию фосфора с мочой, в норме составляет 83–95%.

$$\text{канальцевая реабсорбция фосфата} = \frac{[1 - (\text{фосфор мочи} / \text{фосфор крови}) / (\text{креатинин мочи} / \text{креатинин крови})]}{\times 100\%}$$

4. Дополнительные методы обследования

4.1. Исследование уровня витамина D (25-OH-D₃) в сыворотке крови (табл. 3).

4.2. Гормональные обследования (паратгормон, ИРФ-1, половые гормоны, тиреоидные гормоны и др.) проводятся по показаниям для исключения/подтверждения эндокринопатий.

4.3. Исследование микроэлементного состава волос. Согласно данным литературы, у детей установлена корреляция состояния МПК и содержания микроэлементов в волосах (медь, марганец, цинк, бор), поэтому дефицит микроэлементов может отражать снижение МПКТ и выявлять высокий риск ее формирования [8].

4.4. Молекулярно-генетические исследования – ген VDR, гены коллагена 1-го типа и др. (табл. 4).

4.5. УЗИ паращитовидных желез (при подозрении на гиперпаратиреоз).

4.6. Гистоморфометрическое исследование биоптата из крыла подвздошной кости (при неясности генеза ОП).

4.7. КТ позвоночника.

4.8. Рентгенография костей скелета для выявления компрессионных, «безмолвных» переломов.

Рентгенологические изменения позвоночника при ОП:

- снижение высоты тел позвонков,
- платиспондилия,
- двояковогнутость тел позвонков,
- клиновидная деформация позвонков,
- «рыбы позвонки»,
- повышение прозрачности тел позвонков,
- грыжи Шморля.

5. Опросник для выявления риска дефицита кальция

Сведения из анамнеза, которые позволяют заподозрить у ребенка дефицит кальция [20]:

- Ежедневный пищевой рацион у ребенка содержит ме-

нее 3–4 молочных продуктов (стакан молока, йогурт, творог, сыр).

■ Ребенок нерегулярно получает яйцо и рыбу, в т. ч. жирные сорта.

■ Интенсивно выпадают и/или секутся волосы.

■ Слятся или ломаются ногти.

■ Отмечаются изменения зубов (тусклая эмаль, множественный кариес, кариес начался с коренных зубов).

■ Рахит в раннем возрасте протекал с выраженными изменениями в костях.

Даже один положительный ответ «да» может свидетельствовать о наличии дефицита кальция у ребенка.

Table 4. Mode of inheritance and genetic defect in imperfect osteogenesis [18]

Тип остеогенеза	Ген	Режим наследования
I	COL1A1	аутосомно-доминантный
II	COL1A1 и COL1A2	аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный
III	COL1A1 и COL1A2, SRTAP, LEPRE1, PPIB	аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный
IV	COL1A1 и COL1A2	аутосомно-доминантный
V	IFITM5	аутосомно-доминантный
VI	SERPINF1	аутосомно-рецессивный
VII	SRTAP, LEPRE1	аутосомно-рецессивный
VIII	SRTAP, LEPRE1	аутосомно-рецессивный
IX - XV	PPIB, SERPINH1, FBK10, SP7/Osterix, BMP1, TMEM38B, Wnt1	аутосомно-рецессивный

Table 3. Vitamin D status assessment [20]

Table 3. Оценка обеспеченности витамином D [20]

Table 3. Vitamin D status assessment [20]

	нг/мл	нмоль/л
Дефицит	<20	<50
Недостаточность	21–30	51–75
Адекватный уровень	30–100	75
Уровень с возможным проявлением токсичности	>100	>250
Абсолютно токсичный уровень	>200	>500

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлены доступные и информативные показатели, позволяющие выделить группы риска и своевременно диагностировать нарушения фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. Вместе с тем методология обследования при ОП у детей и подростков остается предметом научного поиска и требует дальнейшего совершенствования.



Поступила / Received 15.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2019
Принята в печать / Accepted 20.01.2020

Список литературы

- Ключников С.О., Кравчук Д.А., Оганнисян М.Г. Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):112–120. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):573–578. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442.
- Тыртова Д.А., Эрман М.В., Тыртова Л.В., Ивашикина Т.М. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;11(2):164–173. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12792336>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ТОРУ ПРЕСС; 2015. Режим доступа: https://www.rbr.ru/rffi/ru/books/o_1955515.
- Баранов А.А., Щеплягина Л.А. (ред.). *Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы)*: в 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Рожинская Л.Я. *Системный остеопороз: практическое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издатель Мокеев; 2000.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Остеопороз: клинические рекомендации МЗ РФ*. М., 2016. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recommendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
- Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков. *Педиатрия*. 2012;91(1):67–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17308025>.
- Щеплягина Л.А., Самохина Е.О., Сотникова, Е.Н., Круглова И.В. Эффективность пищевой

- профилактики нарушений роста в дошкольном возрасте. *Педиатрия*. 2008;87(3):68–72. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=290§ion=2122>.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Л. и др. *Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России*. М.: Педиатрб; 2017. 152 с.
 11. Дедов И.И., Петеркова В.А. (ред.). *Руководство по детской эндокринологии*. М.: Универсум Паблишинг; 2006. 600 с.
 12. Брук Чарльз Г.Д., Браун Розалинд С. (ред.). *Руководство по детской эндокринологии*. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Режим доступа: <https://medknigaserivs.ru/wp-content/uploads/2018/12/Q0010240.pdf>.
 13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
 14. Петеркова В.А., Коровина Н.А. (ред.). Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей, диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа Союза педиатров России. М.; 2006. Режим доступа: <https://www.grweb.ru/portfolio/mali/pdf/Ca.pdf>.
 15. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(38):42–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485862>.
 16. Платицына Н., Болотнова Т. Остеопороз и хроническая обструктивная болезнь легких: факторы риска, особенности сочетанного течения. *Врач*. 2014;(11):48–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22527437>.
 17. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких. *Медицинский совет*. 2013;(11):54–57. doi: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57.
 18. Белова Н.А., Костик М.М., Булгаев Д.С. и др. *Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию помощи пациентам с несовершенным остеогенезом*. М.; 2016. 40 с. Режим доступа: <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-osteogenesis.pdf>.
 19. Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Щеплягина Л.А. Оценка обеспеченности кальцием детей подросткового возраста с высокой активностью кариеса. *Российская стоматология*. 2013;(2):31–34. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2013/2/032072-6406201326>.
 20. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. *Остеопороз у детей*. М.: Медпрактика; 2005. 50 с.

References

1. Klyuchnikov S.O., Kravchuk D.A., Ogannisyay M.G. Osteoporosis in children and its relevance for pediatric sports medicine. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2017;62(3):112–120. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120.
2. Maltsev S.V., Mansurova G.S. Reduced Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(5):573–578. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442.
3. Tyrtova D.A., Erman M.V., Tyrtova L.V., Ivashikina T.M. Osteoporosis in childhood and adolescence – the state of problem. *Vestnik Sankt-peterburgskogo universiteta = Vestnik of Saint Petersburg University*. 2009;11(2):164–173. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12792336>.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D: paradigm shift*. Moscow: TORU PRESS; 2015. (In Russ.) Available at: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955515.
5. Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. (Ed.). *Physiological basis of growth and development among children and adolescent (theoretical and clinical issues): in 2 V. 2nd ed., updated and revised*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)
6. Rozhinskaya L.Ya. *Systemic osteoporosis: a practical guide*. 2nd ed., updated and revised. Moscow: Izdatel Mokeev; 2000. (In Russ.)
7. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (Ed.). *Osteoporosis: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow, 2016. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
8. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorobyova A.S., Kuznetsova O.A. Microelementosis as a factor in the development of osteopenia in adolescents. *Pediatriya = Pediatrics*. (In Russ.) 2012;91(1):67–75. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17308025>.
9. Shcheplyagina L.A., Samokhina E.O., Sotnikova E.N., Kruglova I.V. Effectiveness of nutrition in the prevention of growth disorders at preschool age. *Pediatriya = Pediatrics*. (In Russ.) 2008;87(3):68–72. Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=290§ion=2122>.
10. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Bоровик Т.Л. et al. *National program on optimization of vitamins and minerals status in children in Russia*. Moscow: Pediatr; 2017. 152 p. (In Russ.)
11. Dedov I.I., Peterkova V.A. (ed.). *Handbook of pediatric endocrinology*. Moscow: Universum Publishing; 2006. 600 p. (In Russ.)
12. Brook Ch.G.D., Braun R.S. (ed.). *Handbook of pediatric endocrinology*. Trans. from Eng under ed. V.A. Peterkova. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.) Available at: <https://medknigaserivs.ru/wp-content/uploads/2018/12/Q0010240.pdf>.
13. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (ed.). *Endocrinology: national guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
14. Peterkova V.A., Kоровина Н.А. (ed.). *Calcium deficiency and osteopenic disorders in children, diagnosis, treatment, prevention: scientific and practical program of the Union of Pediatricians of Russia*. Moscow; 2006. (In Russ.) Available at: <https://www.grweb.ru/portfolio/mali/pdf/Ca.pdf>.
15. Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseeva O.G. Contribution of trace elements (copper, manganese, zinc, boron) to bone health: prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. (In Russ.) 2013;(38):42–49. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485862>.
16. Platitsyna N., Bolotnova T. Osteoporosis and chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, specific features of its combined course. *Vrach = The Doctor*. 2014;(11):48–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22527437>.
17. Shaporova N.L., Trofimov V.I. Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive lung disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. (In Russ.) 2013;(11):54–57. doi: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57.
18. Belova N.A., Kostik M.M., Bulgakov D.S. et al. *Federal clinical guidelines (protocol) for providing medical care to patients with osteogenesis imperfecta*. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-osteogenesis.pdf>.
19. Kisel'nikova L.P., Alekseeva I.A., Shcheplyagina L.A. The estimation of calcium availability for the adolescent children with high caries activity. *Rossiyskaya stomatologiya = Russian Stomatology*. 2013;(2):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2013/2/032072-6406201326>.
20. Kоровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. *Osteoporosis in children*. Moscow: Medpraktika; 2005. 50 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Киселева Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: kinatta@rambler.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: tetar@rambler.ru

Голубенко Наталья Константиновна, заведующая лабораторией, краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а; e-mail: ritmolog58@mail.ru

Information about the authors:

Natalya G. Kiseleva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Paediatrics, Institute for Graduate Studies, Federal State-funded 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; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: kinatta@rambler.ru

Tatyana E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Paediatrics, Institute for Graduate Studies, Federal State Budgetary 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; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: tetar@rambler.ru

Natalya K. Golubenko, Head of Laboratory, Krai State Budgetary Health Care Institution "Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health"; 2a, Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia; e-mail: ritmolog58@mail.ru

Педиатрия в России. Александр Андреевич Руссов

И.Ю. Мельникова, ORCID: 0000-0002-1284-5890, e-mail: melnikovai@yandex.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В статье представлена профессиональная и научная деятельность доктора медицины Александра Андреевича Руссова, основателя кафедры детских болезней при Императорском клиническом институте великой княгини Елены Павловны.

Ключевые слова: история, педиатрия, А.А. Руссов, биография, грудное вскармливание

Для цитирования: Мельникова И.Ю. Педиатрия в России. Александр Андреевич Руссов. *Медицинский совет*. 2020;(1):194-198. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-194-198.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pediatrics in Russia. Aleksandr A. Russov

Irina Yu. Melnikova, ORCID: 0000-0002-1284-5890, e-mail: melnikovai@yandex.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Professional and scientific activity of the doctor of medicine Alexander Andreevich Russow, the founder of department of children's diseases at Imperial clinical institute of the Grand duchess Elena Pavlovna is presented in article.

Keywords: history, pediatrics, A.A. Russow, biography, breastfeeding

For citation: Melnikova I.Yu. Pediatrics in Russia. Aleksandr A. Russov. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):194-198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-194-198.

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

ВВЕДЕНИЕ

Педиатрия в России выделилась в самостоятельную отрасль клинической медицины лишь в 60-е гг. XIX в. Начало становления педиатрии как научной дисциплины происходило из родственных медицинских специальностей – терапии и акушерства, женских и детских болезней и отражало собой коренную реорганизацию медицинского образования в России.

С момента основания Клинического института великой княгини Елены Павловны в Санкт-Петербурге в 1885 г. началось преподавание курса детских болезней под руководством доктора медицины Владимира Николаевича Рейтца. Рейтц был известным клиницистом-педиатром, почетным профессором Клинического института великой княгини Елены Павловны с 1890 г.

ОСНОВАНИЕ КАФЕДРЫ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В 1844 г. в Петербурге открывается первая в мире больница специально для детей раннего возраста (Елизаветинская больница для малолетних детей, в советское время – им. Л. Пастера). Именно на базе Елизаветинской больницы с 1885 г. осуществлялось преподавание курса детских болезней под руководством профессора В.Н. Рейтца, который одновременно являлся и директором, и главным врачом этого медицинского учреждения. С 1892 г. к преподаванию курса детских болезней был привлечен доктор медицины Александр Андреевич Руссов. Особенность преподавания



Главный корпус Клинического института великой княгини Елены Павловны. Фото 1890-х гг.

The main building of the Clinical Institute of the Grand Duchess Elena Pavlovna. Photo of the 1890s.

курса состояла в том, что учебный процесс проводился по мере комплектования групп и не имел систематического характера. Так продолжалось в течение 19 лет. В 1904 г. в связи с тяжелой болезнью В.Н. Рейтц вынужден оставить работу в Клиническом институте [1].

В январе того же 1904 г. консультантом курса по детским болезням при Императорском клиническом институте великой княгини Елены Павловны был избран док-

тор медицины, почетный профессор Клинического института Александр Андреевич Руссов (1846–1911). Через несколько месяцев по инициативе А.А. Руссова курс детских болезней был преобразован в кафедру с аналогичным названием. Именно поэтому 1904 г. официально считается годом основания кафедры детских болезней при Императорском клиническом институте, а сам А.А. Руссов – основателем этой кафедры [2].

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ПРОФЕССОРА А.А. РУССОВА

Александр Андреевич Руссов родился в 1846 г. В 1870 г. окончил Императорскую Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию, которая с 1881 г. стала называться Военно-медицинской, и поступил на работу сверхштатным врачом в «отделение для приходящих больных» в новую детскую больницу Санкт-Петербурга, построенную на благотворительные средства принца Петра Ольденбургского, известного российского мецената, члена царской семьи, правнука императора Павла I. В составлении проекта этой больницы принимал непосредственное участие Карл Андреевич Раухфус, а осуществил этот проект в чертежах академик архитектуры Ц.А. Кавос. Открытие больницы в Санкт-Петербурге состоялось 30 сентября 1869 г. Это была лучшая для того времени не только в Санкт-Петербурге, но и во всей Европе детская больница на 200 коек, которая стала носить имя своего мецената принца Петра Ольденбургского. Проект больницы на всемирной выставке в Париже в 1878 г. был удостоен Большой золотой медали [3].

В этой больнице А.А. Руссов проработал в общей сложности 34 года, начав свою деятельность с должности сверхштатного врача. Опираясь на большой личный опыт работы в амбулатории, Александр Андреевич Руссов определил несколько основных направлений: во-первых, лечение детей с хроническими заболеваниями, которые по уставу больницы не могли быть госпитализированы; во-вторых, снижение высоких показателей детской и младенческой смертности, которые волновали умы многих врачей в России; в-третьих, распространение естественного вскармливания. Лучше всего выразил эту мысль сам А.А. Руссов: «Громадна смертность детей на первом году жизни, имеющая, несомненно, большое значение в экономической жизни народа, и быстро распространяющееся искусственное вскармливание и часто беспричинный отказ от материнского молока там, где его много и где оно хорошего качества, невольно наводят на мысль о взаимной связи между этими факторами» [4].

Для решения последнего вопроса Александр Андреевич с 1872 г. в течение 5 лет проводил тщательную антропометрию около 8 000 детей грудного возраста, и, следя за их общим развитием, он убедился в несомненном преимуществе грудного вскармливания перед искусственным. Результатом этой работы явился доклад, сделанный А.А. Руссовым в Обществе охранения народного здоровья, обративший на себя внимание не только медицинской общественности, но и столичной прессы.



Александр Андреевич Руссов
Aleksandr Andreyevich Russov

В последующем, в 1879 г., в возрасте 33 лет А.А. Руссов блестяще защитил диссертацию на степень доктора медицины на тему «Сравнительные наблюдения над влиянием кормления грудью и искусственного кормления на рост и вес детей». Научные исследования А.А. Руссова по этой проблеме выдвинули его на роль одного из лидеров в борьбе за естественное вскармливание детей грудного возраста не только в Петербурге, но и во всей России. После защиты диссертации начинается активная педагогическая деятельность А.А. Руссова, которую он успешно совмещает с профессиональной медицинской и большой общественной деятельностью. К сожалению, архивные данные на этот счет оказались весьма скудными. Тем не менее известно, что он преподавал детские болезни в трех ведущих учебных заведениях Санкт-Петербурга, а именно: на Высших женских медицинских курсах, на кафедре детских болезней ВМА, которой руководил профессор Н.П. Гундобин, в должности приват-доцента и в Клиническом институте на курсе детских болезней под руководством профессора В.Н. Рейтца.

В 1879 г. А.А. Руссова приглашают читать лекции по детским болезням слушательницам 4-го курса Высших женских медицинских курсов на базе больницы принца П. Ольденбургского. К этой работе его привлек К.А. Раухфус, сам читавший там лекции по педиатрии на пятом курсе в этом новом для России медицинском учреждении. Организация женских медицинских курсов отразила борьбу передового общественного мнения за

равноправие женщин и за их право получать высшее образование в России. Весьма характерна и примечательна сама хронология событий, связанных с женскими медицинскими курсами. Попытка открыть первые Высшие женские медицинские курсы в Москве в 1869 г. не состоялась, т. к. министр народного просвещения граф Д.А. Толстой не разрешил сделать это в своем ведомстве. При содействии военного министра Д.А. Милютина такие курсы были открыты в Николаевском военном госпитале в Санкт-Петербурге только в 1872 г. В 1881 г. военный министр П.С. Ванновский закрыл их, а в 1897 г. они были возобновлены в форме Женского медицинского института (в последующем 1-го ЛМИ, ныне действующего медицинского университета им. акад. И.П. Павлова).

С 1898 г. А.А. Руссов в должности приват-доцента читал лекции по детским болезням слушателям Военно-медицинской академии, большая часть которых была посвящена детским инфекциям и туберкулезу. После смерти профессора Николая Петровича Гундобина он временно исполнял обязанности заведующего кафедрой детских болезней в этом учреждении.

Наиболее активной преподавательская деятельность А.А. Руссова была в Клиническом институте. 1904 г. явился важной вехой в биографии А.А. Руссова, т. к. в этом году (после ухода почетного профессора В.Н. Рейтца) он утверждается консультантом по детским болезням в Клиническом институте. К этому моменту Александр Андреевич уже зарекомендовал себя как известный клиницист, педиатр, видный общественный деятель и организатор. Именно по его инициативе через короткий промежуток времени курс преобразуется в кафедру с аналогичным названием. Позже он был избран заведующим кафедрой и получил звание почетного профессора по детским болезням. В этом же 1904 г. Руссов назначен директором и главным врачом Елизаветинской больницы для малолетних детей, сменив на этой должности В.Н. Рейтца. Последнее обстоятельство способствовало тому, что у кафедры детских болезней Клинического института появилась солидная клиническая база, что позволило наладить систематическое преподавание детских болезней в Клиническом институте.

С 1904 по 1908 г. А.А. Руссов проявил себя как прекрасный организатор, осуществив реконструкцию Елизаветинской больницы. Поэтому в 1908 г., когда К.А. Раухфус решил сложить с себя полномочия директора и главного врача и передать больницу принца Петра Ольденбургского в руки одного из своих более молодых и энергичных учеников, выбор пал на Александра Андреевича Руссова [5].

В этом же году преподавание курса детских болезней при Клиническом институте полностью переносится в больницу принца Петра Ольденбургского, расположенную в зеленом Заречном районе Санкт-Петербурга на берегу реки Лиги, территориально близко к Императорскому клиническому институту. Практически с этого времени началось систематическое преподавание детских болезней в Императорском клиническом институте великой княгини Елены Павловны.

А.А. Руссов ввел административно-научные заседания с участием врачей больницы и сотрудников кафедры. Кстати, эта традиция, введенная А.А. Руссовым, сохранилась на кафедре и по сей день. Женщины-врачи впервые получили доступ в ряды врачей-ассистентов. Среди первых женщин врачей-педиатров была Анна Николаевна Шабанова, которая проходила обучение в интернатуре в стенах больницы принца П. Ольденбургского. С этого времени история кафедры детских болезней (в последующем кафедра педиатрии №1 Ленинградского ГИДУВа, СПб МАПО, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова) тесным образом переплелась с историей этой больницы, у них единая судьба со дня основания кафедры до наших дней.

В 1904 г. кафедра переживала трудный период, связанный с Русско-японской войной. В клиническом институте не хватало средств на оплату труда преподавателей, ее сотрудники (ассистенты Э.К. Чернявский, М.А. Гржибовский и М.М. Меринг) с января 1904 г. исполняли свои обязанности безвозмездно.

Однако интерес к обучению на кафедре детских болезней, возглавляемой А.А. Руссовым, был огромен. По свидетельству доцента Н.Р. Блуменау, руководившего кафедрой после смерти А.А. Руссова: «съезжающиеся со всех концов России врачи-слушатели спешили записываться на лекции по детским болезням, чтобы из уст опытного и красноречивого профессора-педиатра А.А. Руссова пополнить свои знания, и на талантливо разобранном клиническом материале обогатить свой врачебный опыт».

Александр Андреевич Руссов был прекрасным организатором. Необходимо также отметить, что он пользовался большим уважением у меценатов, и это способствовало получению дополнительных денежных средств. В должности директора и главного врача больницы принца Петра Ольденбургского А.А. Руссов на полученные от меценатов средства создает отделение для амбулаторных больных, организует новую лабораторию, расширяет инфекционный корпус больницы. Эти значительные преобразования положительным образом сказались и на организации учебного процесса.

Академик Михаил Степанович Маслов, в свое время обучавшийся в этой больнице в интернатуре, впоследствии написал: «Больница П. Ольденбургского... была важным центром научной работы и подлинной кузницей педиатрических кадров» [6].

По статистическим отчетам Клинического института, в течение ближайших 6 лет (1904–1910) на кафедре детских болезней Клинического института было проведено 11 полных курсов усовершенствования, которые закончили 499 врачей. За это же время было принято на амбулаторное лечение 3 444 ребенка. Каждый курс усовершенствования продолжался 6 месяцев и в обязательном порядке включал в себя, помимо чтения лекций, практические занятия в больнице и работу в амбулатории [1].

Работе в амбулатории А.А. Руссов уделял большое внимание. Это подтверждают его ежегодные отчеты. Примечательно, что лекции читались и в воскресные дни.

Ведущими направлениями деятельности кафедры в эти годы явились значительная общественно-организационная работа, участие в создании первого в России Общества детских врачей (1885), борьба за допущение женщин-врачей на равных с мужчинами основаниях в клинику и в Общество детских врачей, популяризация идей правильного физического воспитания детей, борьба за снижение показателей детской смертности. Научные интересы сотрудников кафедры в эти годы касались таких важных проблем, как физиология и патология детей раннего возраста, борьба за грудное вскармливание, профилактика и лечение инфекционных заболеваний.

В эти же годы А.А. Руссов организовал две лечебницы для детей с хроническими заболеваниями: одна из них находилась в г. Гатчине под Петербургом (здесь наблюдение за детьми осуществлялось доктором А.Н. Шабановой), а вторая – так называемая Петролюбковская в Петербурге, которая функционировала под патронажем самого А.А. Руссова.

Кроме того, А.А. Руссов был членом – учредителем Общества школьных дач для учащихся средних учебных заведений в Петербурге, которое на щедрые пожертвования частных лиц построило ряд пригородных дач, куда в каникулярное время отправлялись дети бедных родителей. Александр Андреевич поддерживал и развивал очень важное общественное направление в России – сохранение и поддержание состояния здоровья подрастающего поколения: от создания летних школьных дач до организации детских санаториев.

Важнейшим этапом общественной деятельности А.А. Руссова следует считать его участие в организации Союза борьбы с детской смертностью. Он был товарищем (заместителем) председателя этого общества. Уже в мае 1904 г. был принят устав Союза, в разработке которого принимали участие Н.П. Гундобин, К.А. Раухфус, А.А. Руссов, А.Н. Шабанов. Создание более 100 лет назад Союза борьбы с детской смертностью позволило объединить специалистов разных областей медицины и привлечь внимание общественности к проблемам здоровья детей. Александр Андреевич Руссов – председатель правления Общества детских врачей Санкт-Петербурга. Первое в мире Общество детских врачей было создано в Германии в 1884 г. во Фрейбурге, а в 1885 г. – в Санкт-Петербурге. При открытии Общества детских врачей в Санкт-Петербурге его первый председатель профессор Николай Иванович Быстров определил основные цели и направления деятельности общества, вытекающие из условий тогдашней российской действительности. Среди них можно выделить:

- предотвращение «ужасающей» детской смертности;
- воспитание детей во всех аспектах этого понятия;
- оспопрививание;
- содействие научной разработке вопросов теории и практики медицины в области педиатрии;
- вопросы организации детского здравоохранения. Содействие повышению квалификации членов Общества;
- оказание научно-методической и практической помощи министерству и органам здравоохранения.

В реализации этой программы принимал активное участие А.А. Руссов, который четырежды избирался председателем Общества детских врачей Санкт-Петербурга. Все это свидетельствует о напряженной общественной работе, которую А.А. Руссов вел на протяжении всей своей профессиональной деятельности [4].

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ТРУДЫ ПРОФЕССОРА А.А. РУССОВА

Помимо докторской диссертации, получившей большую известность среди медицинской общественности, перу профессора А.А. Руссова принадлежит весьма основательный труд «К статистике заболеваний детей по возрастам», основанный на наблюдении за 85 500 амбулаторными больными (СПб., 1887). Этой работе он посвятил 7 лет своей жизни. В дореволюционной России, где в городах преобладала частнопрактикующая медицина, статистические исследования А.А. Руссова представляли большую научную ценность. Интересны также другие его работы, отличающиеся актуальностью для своего времени и практическим значением: «Болезнь Меллера – Барлова», «Опухоль грудной полости», «Слизистый отек», «Punctio spinalis как диагностический прием», «Брюшной тиф у детей». Для того времени заболеваемость инфекционными заболеваниями была очень высока, среди них наибольшую опасность эпидемического масштаба представлял брюшной тиф. Неудивительно, что А.А. Руссов уделил внимание и этой проблеме. В данном труде он отразил особенности течения клинической картины брюшного тифа у детей. В 1890 г. Эмиль фон Беринг получил очищенную противостолбнячную сыворотку, и Александр Андреевич провел целый ряд исследований, результаты которых обобщил в работе «Столбняк и его лечение впрыскиванием противостолбнячной сыворотки в спинномозговой канал».

Известно, что 25 марта 1908 г. на торжественном акте в Императорском клиническом институте А.А. Руссовым был сделан доклад на тему «О преимуществах кормления грудью перед искусственным вскармливанием», построенный на основных положениях его докторской диссертации, сохранившей свое значение до наших дней.

Скончался профессор А.А. Руссов 4 июля 1911 г. в Териоках (ныне Зеленогорск), где и был похоронен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На заседании Научного общества детских врачей Санкт-Петербурга, посвященном памяти профессора А.А. Руссова, приват-доцент Н.Р. Блуменау, считавший профессора А.А. Руссова своим учителем, произнес следующие проникновенные слова:

«Не стало одного из корифеев нашей современной русской педиатрии, не стало одного из аристократов ума и сердца» [7].

Следует подчеркнуть, что современники ценили А.А. Руссова как весьма опытного и знающего клинициста.

После его смерти инициативной группой бывших пациентов профессора А.А. Руссова был организован комитет для увековечения его памяти, в фонд которого поступило 23 000 российских рублей. В дальнейшем (1912–1914), после увеличения в размерах фонда профессора А.А. Руссова, при Императорском клиническом институте на базе детской больницы принца П. Ольденбургского была открыта Клиника для детей грудного возраста по образцу берлинского Kaizerin-Augusta-Viktoria Hauze. Эта клиника располагала 15 койками, в основном для пациентов грудного возраста, страдающих хроническими расстройствами питания (дистрофия). Кроме разделенных на боксы палат, работала хорошо оборудованная молочная кухня, где готовили необходимые для выхаживания больных детей молочные смеси¹. Клиника успешно функционировала до 1927 г., а затем была объединена с аналогичным отделением детской больницы им. доктора

К.А. Раухфуса (с 1919 г. больница принца П. Ольденбургского стала носить это имя).

В заключение хотелось бы сказать следующее. В свете всего вышеизложенного не приходится сомневаться в том, что в ракурсе исторической ретроспективы фигура профессора Александра Андреевича Руссова будет со временем только возрастать, а осознание им содеянного, а именно создание кафедры детских болезней при Императорском клиническом институте в 1904 г., будет приобретать все более весомое значение по мере развития ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, роста его авторитета среди современных врачей в исключительно важном деле последипломного усовершенствования знаний всех специалистов в соответствии с требованиями новой парадигмы медицинского образования согласно формуле: «от образования на всю жизнь – к образованию через всю жизнь».



Поступила / Received 10.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 26.12.2019

Принята в печать / Accepted 10.01.2020

¹ О пожертвовании средств на учреждение при Клиническом институте капитала имени умершего профессора А.А. Руссова, предназначенного для содержания в институте коек больных детей грудного возраста и командировок за границу детских врачей. РГИА, № ф. 733, № оп. 145, ед. хр. № 468, год 1911.

Список литературы

1. Беляков Н.А. (ред.). *Императорский клинический институт Великой княгини Елены Павловны: Российская школа усовершенствования врачей (1885–1917 годы)*. СПб.: СПбМАПО; 1999.
2. Орлова Н.В., Солдаткин Э.В. *История кафедры педиатрии № 1 СПб МАПО*. СПб.: СПбМАПО; 2004.
3. Мельникова И.Ю., Александрова Н.В., Панасова Н.И. *Карл Андреевич Раухфус (к 170-летию со дня рождения)*. СПб.: СПб МАПО; 2005. 54 с.
4. Руссов А.А. Приветственное слово председателя Общества детских врачей. *Врачебная газета*. 1907;(43):1227–1228.
5. Мельникова И.Ю., Солдаткин Э.В., Александрова Н.В. *Александр Андреевич Руссов*. СПб.: Мед Масс Медиа; 2006.
6. Маслов М.С. *К.А. Раухфус, 1835–1915*. Ленинград: Медгиз; 1960.
7. Блуменау Н.Р. Памяти профессора Александра Андреевича Руссова. *Педиатрия*. 1911;1(1):1–6.

References

1. Belyakov N.A. (Ed.). *Imperial Grand Duchess Elena Pavlovna's Clinical Institute: Russian School of Advanced Medical Studies (1885–1917)*. Saint Petersburg: St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education; 1990. (In Russ.)
2. Orlova N.V., Soldatkin E.V. *History of the Chair for Pediatrics No. 1, St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education*. Saint Petersburg: St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education; 2004. (In Russ.)
3. Melnikova I.Yu., Aleksandrova N.V., Panasova N.I. *Carl Gottlieb Rauchfuss (on the occasion of his 170th birthday)*. Saint Petersburg: St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education; 2005. 54 p. (In Russ.)
4. Russov A.A. Welcome speech of the chairman of the Society for Pediatrics. *Vrachebnaya gazeta = Medical Newspaper*. 1907;(43):1227–1228. (In Russ.)
5. Melnikova I.Yu., Soldatkin E.V., Aleksandrova N.V. *Aleksandr Andreevich Russov*. Saint Petersburg: Med Mass Media; 2006. (In Russ.)
6. Maslov M.S. *C. G. Rauchfuss, 1835–1915*. Leningrad: Medgiz; 1960. (In Russ.)
7. Blumenau N.R. Sacred to the memory of Professor Alexandr A. Russov. *Pediatriya = Pediatrics* 1911;1(1):1–6. (In Russ.)

Информация об авторе:

Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: melnikovai@yandex.ru

Information about the author:

Irina Yu. Melnikova, Dr of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Pediatrics and Pediatric Cardiology, Federal state budgetary educational institution of higher education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Public Health of Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: melnikovai@yandex.ru

БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

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.

1. РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНОГО С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:

1. Гиповаскуляризация периферических отделов легких.
2. Увеличение правого желудочка.
3. Увеличение правого предсердия.
4. Расширение легочной артерии.

2. У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ:

1. Коарктации аорты.
2. Бронхолегочной дисплазии.
3. Стенозе почечных артерий.
4. Дефекте межжелудочковой перегородки.

3. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ КОЛЛАПСА У ДЕТЕЙ:

1. Тяжелое течение острых инфекций.
2. Тяжелая травма.
3. Острая надпочечниковая недостаточность.
4. Острая почечная недостаточность.

4. К АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ МОГУТ ПРИВЕСТИ АНОМАЛИИ СТРОЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ:

1. Стеноз почечной артерии.
2. Пролапс митрального клапана.
3. Коарктация аорты.
4. Недостаточность аорты.

5. ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИСТУПЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НАБЛЮДАЮТСЯ:

1. Бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника.
2. Отказ от груди, одышка, кашель.
3. Увеличение размеров печени.
4. Появление разнокалиберных хрипов в легких.

6. ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ НАИБОЛЬШУЮ ЛАБОРАТОРНУЮ ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ ИМЕЮТ:

1. Повышение иммуноглобулинов.
2. Антитела к двуспиральной ДНК.
3. Диспротеинемия.
4. Положительный антинуклеарный фактор.

7. ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ:

1. Усиление тромбообразования.
2. Понижение артериального давления.
3. Эрозии и/или язвы в желудочно-кишечном тракте.
4. Гипогликемия.

8. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ:

1. Повышение активности симпатико-адреналовой системы.
2. Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
3. Эндотелиальная дисфункция.
4. Вазоконстрикция, нарушение реологических свойств крови.

9. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ:

1. Гипернатриемия.
2. Гипоксемия.
3. Гипофосфатемия.
4. Гипокапния.

10. ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ ПОРАЖАЮТСЯ:

1. Капилляры.
2. Мелкие мышечные артерии.
3. Артериолы и венулы.
4. Крупные артерии.

11. ФИЗИКАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:

- А. Усиление сердечных тонов по левой парастернальной линии.
- Б. Усиление легочного компонента II тона.
- В. Набухание шейных вен.
- Г. Повышение артериального давления на верхних конечностях при снижении на нижних.

12. ВОЗМОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ:

1. Гипокалиемия/гипомагниземия.
2. Гипонатриемия.
3. Гиперурикемия/подагра.
4. Гиповолемия/дегидратация.

13. ДЛЯ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА, ПОМИМО АРТРИТА, ХАРАКТЕРЕН СИМПТОМОКОМПЛЕКС:

1. Инфекция мочевой системы, конъюнктивит, эрозивный гастрит.
2. Обструктивный бронхит, кардиопатия, увеит.
3. Инфекция мочевой системы, энтероколит, кардиопатия.
4. Инфекция мочевой системы, кератодермия, конъюнктивит.

14. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНОГО С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:

1. Признаки гипертрофии правого желудочка.
2. Признаки дилатации правого предсердия.
3. Отклонение электрической оси сердца вправо.
4. Отклонение электрической оси сердца влево.

15. ДЛЯ РЕВМАТИЧЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА ХАРАКТЕРНО:

1. Симметричность поражения суставов.
2. Мигрирующий характер.
3. Кратковременность клинических проявлений.
4. Отсутствие остаточных проявлений.

16. ФАКТОРЫ, ИГРАЮЩИЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ:

1. Генетическая предрасположенность.
2. Гормональные факторы.
3. Инсоляция.
4. Ретровирусная инфекция.

Задача (1–3)

У ребенка двух лет с врожденным пороком сердца отмечаются внезапные приступы беспокойства продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, сопровождающиеся беспокойством, цианозом кожных покровов, одышкой. Больной стонет, плачет, принимает вынужденную позу: лежа на боку с приведенными к животу ногами или присаживается на корточки.

1. ПОРОК СЕРДЦА, ДЛЯ КОТОРОГО ХАРАКТЕРНЫ ДАННЫЕ ПРИСТУПЫ:

- А. Синдром гипоплазии левых отделов сердца.
- Б. Атризлия трикуспидального клапана.
- В. Транспозиция магистральных сосудов.
- Г. Аномальное отхождение коронарных артерий.
- Д. Тетрада Фалло.

2. У ПАЦИЕНТОВ С ДАННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА:

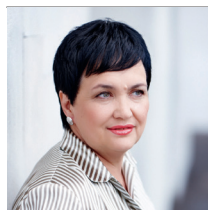
- А. Отмечается лево-правый сброс через дефект межжелудочковой перегородки.
- Б. Отмечается право-левый сброс через дефект межжелудочковой перегородки.
- В. Нет сброса через предсердный или межжелудочковый дефект.
- Г. Не бывает дефекта межжелудочковой перегородки.
- Д. Наблюдается дуктус-зависимое кровообращение.

3. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ ДАННОГО ПОРОКА СЕРДЦА ЯВЛЯЮТСЯ:

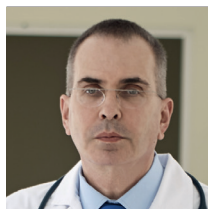
1. Отклонение электрической оси вправо.
2. Нормальное положение электрической оси сердца.
3. Признаки гипертрофии правого желудочка.
4. Признаки гипертрофии правого предсердия.



Ответы на тесты на с. 144



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).



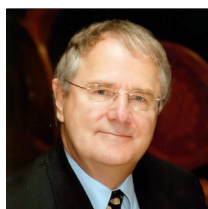
Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



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.



Вялковская 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).



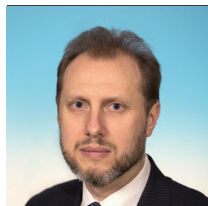
Горелов Александр Васильевич, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



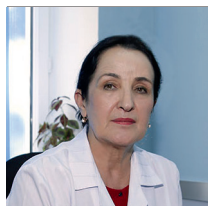
Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «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.



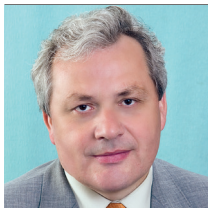
Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения 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 противоинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоровна, 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.



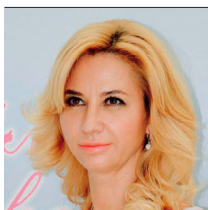
Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



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».



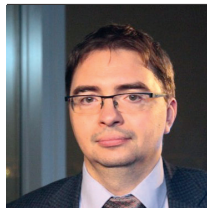
Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем 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.



Сусеков 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».