



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 10

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



П Е Д И А Т Р И Я

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, Ирина Филиппова,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, 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 на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 июня 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 пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям 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 Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются 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, Irina Filippova,
 Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, 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.ФЦ77-30814 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 June 30, 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 им. 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*)

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

Гарашенко 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*)

Гнусаев 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*)

Мишушкин 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) (*эндокринология*)

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 им. 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*)

Семилгазов 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*)

Явлов 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. Avdeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

A.A. Vazel, 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., Sverzhskiy 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 (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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. Mikhin, 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 (St 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, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

Новости. Открытия и события 7

Неонатология

О.Н. Комарова

Влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие ребенка 9

Здоровый ребенок

И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, С.В. Мальцев, С.И. Малявская, А.В. Ягупова, А.Н. Цуцаева, Е.А. Соловьёва, Е.В. Голышева, А.А. Дятлова, А.А. Альхимиди, Ш.О. Кипкеев

Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте 16

С.В. Николаева, О.О. Погорелова, Ю.Н. Хлыповка, А.В. Горелов
Вакцинопрофилактика ветряной оспы: актуальность проблемы. 28

Актуально

И.Н. Захарова, И.В. Бережная, А.Т. Камилова, О.В. Дедикова
Орально-регидратационные растворы при водянистых диареях у детей: что нового? 34

Бронхопупмонология, лор

Н.Г. Колосова, И.В. Гребенева, В.Д. Денисова, Е.М. Максимова
Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей 42

Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова, А.Г. Кадриев, А.А. Кадриев
Муколитики в терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике 48

Гастроэнтерология

Н.Л. Пахомовская, О.Ф. Татьяна
Применение пробиотиков в практике педиатра 55

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Е.Б. Мачнева, А.Н. Цуцаева
Вкусовые ощущения: история изучения, эволюционная целесообразность и стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у детей 65

Клуб экспертов ESPGHAN

Ю.А. Дмитриева, Е.А. Рославцева, В.А. Курьянинова, И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Е.Н. Касаткина, Л.Я. Климов, А.В. Иванова, Е.Р. Радченко, О.В. Шулешко
Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией 74

Аллергология и иммунология

М.М. Гурова

Применение смесей на основе аминокислот в клинической практике у детей с аллергией к белку коровьего молока, комбинированными гастроинтестинальными и кожными симптомами. Взгляд гастроэнтеролога 81

Н.В. Зиятдинова, Т.Г. Маланичева, Л.А. Бареева
Лактазная недостаточность и гастроинтестинальная аллергия у детей раннего возраста 86

Е.А. Корниенко

Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков .. 92

Т.Н. Суровенко, Е.Ф. Глушкова

Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков. 101

В.М. Делягин

Ингаляционная терапия бронхиальной астмы в условиях педиатрического участка 108

Клинический случай/практика

Е.В. Стрига, О.В. Зайцева, Д.Ю. Комелягин, С.В. Яматина, С.А. Дубин, Ф.И. Владимиров, А.В. Петухов, О.Е. Блажих, Т.Н. Громова, Т.Ю. Беляева
Случайная находка ВИЧ-инфекции у ребенка в возрасте 1 года 10 месяцев: разбор клинического случая 116

А.В. Витебская

Применение глюкометра с мобильным приложением в реальной клинической практике 120

С.Н. Чупрова, Е.П. Руднева, Ю.В. Лобзин

Наследственные нарушения сердечного ритма и проводимости у детей с инфекционными заболеваниями. . 126

Школа педиатра

И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Е.В. Скоробогатова, М.Р. Айсанова, Т.И. Бочарова
Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков. 134

В.Н. Дроздов, Д.Д. Ермакова, С.Ю. Сереброва, И.А. Комиссаренко, Е.В. Ших, А.К. Стародубцев, Т.В. Марин
Возможности применения комбинированного антибактериального препарата амоксициллина/клавуланата у детей. 144

И.Н. Захарова, И.М. Османов, Т.М. Творогова, А.Н. Горяйнова, Ю.А. Дмитриева, А.С. Воробьева, Н.В. Короид
Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить? 151

Т.Е. Таранушенко, Н.Г. Киселева

Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение 164

Трудный диагноз

Н.В. Матыскина, Т.Е. Таранушенко, А.В. Гольдшмидт
Ультразвуковая характеристика печени при раннем врожденном сифилисе у детей 172

И.Н. Захарова, И.М. Османов, И.В. Бережная, И.Д. Майкова, Н.Ф. Дубовец, М.Р. Айсанова, А.В. Трухина
Корь у детей. Не ждали? Что должен знать педиатр 180

Тесты/задачи 200

Content

News, discoveries and events 7

Neonatology

O.N. Komarova
 Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant development. 9

Healthy child

I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov, S.V. Dolbnya, V.A. Kuryaninova, S.V. Maltsev, S.I. Malyavskaya, A.V. Yagupova, A.N. Tsutsaeva, E.A. Soloveva, E.V. Golyshva, A.A. Dyatlova, A.A. Alhimidi, Sh.O. Kipkeev
 Prolonged reception of cholecalciferol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years ... 16

S.V. Nikolaeva, O.O. Pogorelova, Y.N. Khlypovka, A.V. Gorelov
 Vaccinal prevention of chickenpox: relevance of the problem. 28

Actually

I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya, A.T. Kamilova, O.V. Dedikova
 Oral rehydration solutions in watery diarrhea in children: what's new? 34

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

N.G. Kolosova, I.V. Grebeneva, V.D. Denisova, E.M. Maksimova
 Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children 42

E.L. Rashitova, A.M. Zakirova, A.G. Kadriev, A/A. Kadriev
 Mukolitics in the therapy of respiratory diseases in pediatric practice 48

Gastroenterology

N.L. Pakhomovskaia, O.F. Tatyana
 The use of probiotics in pediatric practice. 55

I.N. Zakharova, Y.A. Dmitrieva, E.B. Machneva, A.N. Tsutsaeva
 Taste sensations: history of study, evolutionary feasibility and strategies for forming correct taste preferences in children ... 65

ESPGHAN expert club

Y.A. Dmitrieva, E.A. Roslavtseva, V.A. Kuryaninova, I.N. Zakharova, T.E. Borovik, E.N. Kasatkina, L.Ya. Klimov, A.V. Ivanova, E.R. Radchenko, O.V. Shuleshko
 Structure of the HLA-DR-DQ-genotype in children with coeliac disease 74

Allergology and immunology

M.M. Gurova
 The use of amino acid-based mixtures in clinical practice in children with combined gastrointestinal and skin symptoms. The view of the gastroenterologist 81

N.V. Ziatdinova, T.G. Malanicheva, L.A. Bareeva
 Lactase deficiency and gastrointestinal allergies in young children. 86

E.A. Kornienko

Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities 92

T.N. Surovenko, E.F. Glushkova

Therapy and control of bronchial asthma in children and adolescents. 101

W.V. Delyagin

Inhalation therapy for bronchial asthma in the conditions of paediatric section 108

Clinical case/practice

E.V. Striga, O.V. Zaytseva, D.Yu. Komelyagin, S.V. Iamatina, S.A. Dubin, F.I. Vladimirov, A.V. Petukhov, O.E. Blagikh, T.N. Gromova, T.Yu. Belyayeva
 Accidental discovery of HIV infection in a child at the age of 1 year 10 months: analysis of a clinical case 116

A.V. Vitebskaya

Usage of glucometer with mobile application in real clinical practice 120

S.N. Chuprova, E.P. Rudneva, Y.V. Lobzin

Inherited heart rhythm and conduction disorders in children with infectious diseases. 126

Pediatrician school

I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya, E.V. Skorobogatova, M.R. Aysanova, T.I. Bocharova
 Intestinal microbiota in children with obesity. Role of probiotics 134

V.N. Drozdov, D.D. Ermakova, S.Yu. Serebrova, I.A. Komissarenko, E.V. Shikh, A.K. Starodubtsev, T.V. Marin
 Therapeutic potential of combination antimicrobial drug amoxicillin/clavulanate in children. 144

I.N. Zakharova, I.M. Osmanov, T.M. Tvorogova, A.N. Goryainova, Y.A. Dmitrieva, A.S. Vorobyeva, N.V. Koroid
 Long-term fever in a child: what is the reason, how to examine, treat or not treat? 151

T.E. Taranushenko, N.G. Kiseleva

Paediatric osteoporosis: features of skeletal mineralization in children, prevention, and treatment 164

Difficult diagnosis

N.V. Matyskina, T.E. Taranushenko, A.V. Gol'dshmidt
 Ultrasonic characteristic of the liver in early congenital syphilis in children 172

I.N. Zakharova, I.M. Osmanov, I.V. Berezhnaya, I.D. Maykova, N.F. Dubovets, M.R. Aysanova, A.V. Trukhina
 Measles in children. Weren't you waiting? What should a pediatrician know 180

Tests/tasks 200

Влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие ребенка

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

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦ ПНЖК) ω -6 и ω -3 класса выполняют существенную структурную и функциональную роль в организме ребенка, поскольку входят в состав всех клеточных мембран. Встраиваясь в клеточные мембраны, ДЦ ПНЖК ω -3 класса способствуют увеличению их жидкости, изменению функции рецепторов и мембрано-связанных ферментов, а следовательно, и улучшению взаимодействия клетки с окружающей средой. Это особенно важно для развития нейрональных связей в растущем головном мозге ребенка, которое интенсивно происходит в раннем возрасте. Исследованиями показано отсроченное влияние ДЦ ПНЖК (ω -6 и ω -3) на улучшение визуальных и когнитивных функций. Также они являются предшественником липидных медиаторов, баланс которых, создаваемый соотношением в диете, играет решающую роль в профилактике распространенных хронических заболеваний, в т. ч. ожирения. Недостаточное потребление ДЦ ПНЖК, а также снижение их синтеза из предшественников (α -линоленовой и линолевой кислот) в организме в результате изменения активности десатураз жирных кислот диктует необходимость их обязательного включения в рационы питания кормящих матерей, что является важным для детей на грудном вскармливании. Детям, получающим искусственное вскармливание, также необходима дотация ДЦ ПНЖК. С этой целью назначаются обогащенные, в частности арахидоновой и докозагексаеновой кислотами, смеси. Данная рекомендация важна также на этапе расширения питания за счет введения продуктов прикорма, поскольку именно в этот период рационы особенно дефицитны по содержанию ДЦ ПНЖК.

Ключевые слова: длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаеновая кислота, детская смесь, когнитивное развитие, ожирение

Для цитирования: Комарова О.Н. Влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие ребенка. *Медицинский совет*. 2020;(10):9–15. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-9-15.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant development

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

Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

The ω -6 and ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC PUFA) play a significant structural and functional role in the child's body, as they form part of all cell membranes. ω -3 LC PUFAs are incorporated into cell membranes, increasing membrane fluidity, changing functions of receptors and membrane-bound enzymes, and, therefore, improving the interactions of the cells with their environment. This is particularly important for the development of connections between neurons in the growing child's brain, which occurs intensively at an early age. Studies have shown the delayed effect of (ω -6 and ω -3) LC PUFA on the improvement of visual and cognitive functions. They are also the precursor of lipid mediators. The balance created by mediators ratio in the diet plays a decisive role in the prevention of common chronic diseases, including obesity. Insufficient consumption and decreased synthesis of LC PUFAs from precursors (α -linolenic and linoleic acids) in the body as a result of changed activity of fatty acid desaturases makes it necessary to include them in the food ration of nursing mothers, which is important for breastfeeding children. Formula-fed infants also need supplements with LC PUFAs. For this purpose, doctors prescribe formulas enriched with arachidonic and docosahexaenoic acids among other ingredients. This recommendation is also important at the stage of expanding nutrition by adding supplementary foods, as it is during this period that rations are especially deficient in the LC PUFAs.

Keywords: long-chain polyunsaturated fatty acids, ω -3 polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, infant formula, cognitive development, obesity

For citation: Komarova O.N. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant development. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):9–15. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-9-15.

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

ВВЕДЕНИЕ: СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ

Грудное молоко – единственное питание, способное полностью удовлетворить потребности ребенка с рождения и далее в критические периоды его активного роста и развития, поскольку состав грудного молока сформирован в ходе биологической эволюции человечества. Жир грудного молока является важным фактором энергообеспечения, источником жирных кислот (ЖК) и жирорастворимых витаминов [1]. Среди ЖК особое значение имеют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Основными представителями ПНЖК являются два класса ЖК – омега-6 (ω -6) и омега-3 (ω -3). Различие между ω -6 и ω -3 ПНЖК основано на расположении первой двойной связи, считая от метильного конца молекулы ЖК.

Ω -6 ЖК представлены линолевой (ЛК, 18 : 2 ω -6), ω -3- α -линоленовой кислотой (α -ЛК, 18 : 3 ω -3). ЛК и α -ЛК не синтезируются в организме позвоночных животных и человека, являясь эссенциальными, и их дефицит в рационе приводит к нарушениям в состоянии здоровья. Таким образом, количество ЛК и α -ЛК, поступающих с пищей, определяет соответствующее содержание этих ЖК в клетке.

Из ЛК и α -ЛК с помощью реакций десатурации и элонгации (увеличения количества двойных связей и удлинения цепи соответственно) синтезируются длинноцепочечные ненасыщенные ω -6 и ω -3 ПНЖК – арахидоновая кислота (АК, 20 : 4 ω -6), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК, 20 : 5 ω -3) и докозагексаеновая кислота (ДГК, 22 : 6 ω -3). Длинноцепочечные ПНЖК (ДЦ ПНЖК) влияют на структуру и функции клеточной мембраны [2, 3]. Встраивание ЭПК и ДГК в мембрану клетки способствует увеличению ее жидкости, изменению функции рецепторов и мембрано-связанных ферментов. ДГК также является предшественником мощных липидных медиаторов – резольвинов и протектинов, которые играют решающую роль в профилактике или лечении распространенных хронических заболеваний. АК широко представлена во всех клетках и тканях организма человека [3]. В центральной нервной системе АК играет существенную структурную и функциональную роль. Кроме того, АК является метаболическим предшественником эйкозаноидов, которые модулируют различные биологические процессы, в частности, связанные с церебральной, сердечно-сосудистой и иммунной функцией [3]. Физиологическую функцию эйкозаноиды, производные АК, проявляют, когда продуцируются в небольших количествах. АК может встраиваться в нейрональные мембраны как замена ЭПК и ДГК при их недостаточности. Диета с преобладанием ω -6 ПНЖК в рационе способствует повышенной продукции АК эйкозаноидов, обладающих провоспалительными свойствами, и переводит физиологическое состояние в провоспалительное, протромботическое и проагрегационное, повышая вязкость крови, вызывая спазм сосудов, вазоконстрикцию и пролиферацию клеток [4]. Из-за повышенного количества ω -6 ЖК в западной диете продукты метаболизма эйкозаноидов из АК, в частности простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, гидроксиды ЖК и липоксины, образуются в больших количествах, чем те,

которые получены из ω -3 ПНЖК. Таким образом, превалирование АК будет способствовать отрицательному влиянию [5]. Поэтому важно соблюдать баланс в рационе между ω -6 и ω -3 ПНЖК, дополняя его источниками ω -3 ПНЖК.

ВЛИЯНИЕ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ ПНЖК НА РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ДЦ ПНЖК, в частности ДГК, играют важную роль в развитии головного мозга. ДГК особенно важна для развития головного мозга и сетчатки глаза в первые годы жизни [6]. Исследование М. Martinez показало быстрое накопление ДГК и АК детским мозгом в течение первых 1000 дней жизни и было основой для проведения ряда новых работ в этой области [7].

Как известно, мозг является органом с самым высоким после жировой ткани содержанием липидов. Липиды составляют 50–60% сухого вещества мозга, ДГК в идеале составляет ~ 33% ЖК [8]. Практически все липиды мозга имеют структурные функции, входят в состав мембран нейронов и оболочки дендритов. Важная функция липидов заключается в передаче сигналов через биологические мембраны. Мозг новорожденных содержит около 100 трлн нейронов. Связи между нейронами в этот период слабые, нервные клетки случайным образом контактируют друг с другом. Далее, по мере роста и развития ребенка происходит развитие дендритов и увеличение количества синапсов. Уже после рождения в коре мозга образуется 2 млн синапсов каждую секунду. Показано, что концентрация ДГК в растущем мозге ребенка увеличивается практически в 30 раз. Пик концентрации приходится на 6-летний возраст. Наиболее высока концентрация ДГК в синаптических мембранах и сетчатке глаза. Таким образом, ДГК играет главную роль в развитии нейрональных связей. ДГК увеличивает активность синтеза астроцитов, количество дендритов и их разветвленность.

Учитывая, что АК и ДГК являются одними из самых распространенных компонентов структурных липидов головного мозга, необходимо их адекватное содержание в рационе питания детей с рождения и далее, в течение как минимум 2 лет жизни.

Количество ДГК и АК в грудном молоке, как правило, варьирует в зависимости от рациона питания матери и состояния питания [9]. Проведено 65 исследований, в которых у 2474 женщин были отобраны пробы грудного молока с целью определения его ЖК состава. Средняя концентрация АК составила 0,47% (диапазон 0,24–1,0%), а ДГК – 0,32% (диапазон 0,06–1,4%) от общего % жирных кислот молока. Уровень ДГК был особенно низким в группах населения с наибольшей бедностью и составил 0,06% в Пакистане, Северном Судане и 0,1% в Южном Судане [10]. С учетом рекомендации ВОЗ об исключительно грудном вскармливании в течение 6 мес. предполагается, что через 6 мес. младенцы будут получать приблизительно 171 мг/сут АК и 111 мг/сут ДГК, исходя из потребления грудного молока в объеме 854 мл/сут и представленных средних концентраций АК и ДГК в грудном молоке [10]. Однако не все кормящие матери могут дотировать такое количество

ДЦ ПНЖК, в первую очередь из-за недостатка их в рационах питания. Безусловно, дефицит ДЦ ПНЖК может негативно влиять на развитие головного мозга ребенка [8], как это было показано на примере детей, получавших смеси без добавления АК и ДГК. Данные аутопсий демонстрировали значительно более низкие уровни накопления как ДГК, так и АК в головном мозге в сравнении с детьми, получавшими обогащенные смеси [11].

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ФАКТОРОВ НА СИНТЕЗ ДЦ ПНЖК

Важно отметить, что включение в рацион питания предшественников ДЦ ПНЖК не сможет в полной мере ликвидировать их дефицит. Как показано результатами исследований, способность к синтезу ДЦ ПНЖК у человека является невысокой. Так, например, менее 10% α -ЛК преобразуется в ДГК [12]. А у младенцев эндогенный синтез ДГК и АК вовсе ограничен [13].

В данном контексте следует учитывать активность десатураз ЖК 1 и 2 (FADS 1 и 2), которая зависит от многих факторов. FADS 1 и 2 являются мембраносвязанными ферментами и находятся в эндоплазматическом ретикулуме многих тканей (печени, слизистой кишечника, мозге и сетчатке глаза и др.), непосредственно участвуя в синтезе ДЦ ПНЖК. Активность FADS изменяется под влиянием гормональных и диетических факторов. Например, инсулин и диета, обедненная эссенциальными ЖК, увеличивают активность этого фермента, в то время как глюкоза, адреналин и глюкагон ее уменьшают. Существует конкуренция между ω -6 и ω -3 ПНЖК за FADS 1 и 2. В опытах *in vitro* показано, что при использовании в качестве субстрата различных ПНЖК активность FADS убывает в порядке α -ЛК > ЛК ω -6 > олеиновая кислота (18 : 1 ω -9). То есть FADS в качестве субстрата в большей степени предпочитает α -ЛК [14]. Однако высокое потребление ЛК препятствует десатурации и элонгации α -ЛК. Точно так же трансжирные кислоты препятствуют десатурации и удлинению как ЛК, так и α -ЛК [14].

Кроме того, FADS 2 является лимитирующим ферментом, и есть некоторые доказательства того, что его активность низка у недоношенных детей, гипертоников и людей, страдающих сахарным диабетом, что, соответственно, ведет к ограничению у них способности синтеза ЭПК и ДГК из α -ЛК. Также активность фермента уменьшается с возрастом [14].

Кроме того, описано 18 видов генетического полиморфизма генов, ответственных за активность FADS 1 и 2. Полиморфизм генов FADS 1 и 2 влияет на количество ДГК в клеточных мембранах матери и, соответственно, на обеспечение ДГК плода и ребенка на грудном вскармливании. Некоторые гены FADS 1 и 2 практически блокируют метаболизацию ПНЖК в ДЦ ПНЖК. Учитывая невысокую способность к синтезу ДЦ ПНЖК в организме, кормящие матери должны их дополнительно получать с пищей, чтобы обеспечить потребности ребенка [15].

Многие национальные органы здравоохранения рекомендуют, чтобы прием ДЦ ПНЖК матерью составлял не менее 200 мг/сут [16, 17]. Женщины могут выполнить эту рекомендацию, потребляя от одной до двух порций жирной рыбы (например, лосось, сардины) в неделю в количе-

стве 150–300 г. Однако, как показывают исследования, в большинстве стран Европы, в Канаде, США кормящие матери не соблюдают данные рекомендации [18, 19].

Другим фактором, отягчающим ситуацию, является выявление женщин – носителей генов FADS, гомозиготных по минорному аллелю, у которых, даже при правильном соблюдении диеты, определяется низкая доля ДГК в грудном молоке, как показано в работе С. Moltó-Puigmartí et al. [20]. В данном исследовании была проведена оценка потребления кормящими матерями рыбы и рыбьего жира и влияния разных вариантов генов FADS на уровень ДГК в плазме крови и молоке. Потребление жирной рыбы колебалось от 0 до 2,5 порции в неделю, несколько женщин принимали добавки рыбьего жира. Полученные результаты показывают, что доля ДГК в фосфолипидах плазмы повышалась с увеличением потребления рыбы и рыбьего жира, независимо от генотипа, тогда как доля ДГК в грудном молоке была ниже у женщин, гомозиготных по минорному аллелю, чем у женщин, гомозиготных по главному аллелю. Отмечено, что доля ДГК в молоке повышалась только у носителей основных аллелей при поступлении рыбы и рыбьего жира с рационом питания. Тогда как у женщин, гомозиготных по минорному аллелю, доля ДГК в грудном молоке не могла быть компенсирована увеличением потребления рыбы и рыбьего жира, возможно, из-за невозможности включения ДГК в грудное молоко [20].

Генетические варианты в кластере FADS являются детерминантами уровней ДЦ ПНЖК в циркуляции, клетках и тканях и различаются у людей разной этнической принадлежности. Например, 80% афроамериканцев и около 45% американцев европейского происхождения несут две копии аллелей, связанных с повышенным уровнем АК. Таким образом, вполне вероятно, что генные взаимодействия ПНЖК на фоне современной западной диеты дифференцированно обуславливают риск развития воспалительных заболеваний (ожирение, диабет, атеросклероз и рак) в различных популяциях.

Таким образом, на синтез ДЦ ПНЖК влияет много факторов, которые должны учитываться при составлении диетических рекомендаций, в т. ч. кормящим матерям.

СОДЕРЖАНИЕ ДЦ ПНЖК В РАЦИОНАХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА

В широкомасштабном исследовании с включением 76 развивающихся стран с разным уровнем дохода (17 стран с высоким средним доходом, 34 страны с низким средним доходом и 25 стран с низким доходом) проводилась оценка содержания в рационе ДГК и АК у детей в возрасте 6–36 мес. жизни [21]. Проведенный анализ учитывал поступление ДГК и АК из грудного молока и продуктов прикорма с использованием опубликованных в каждой стране данных о средней продолжительности грудного вскармливания и потребляемом количестве грудного молока, а также средней концентрации ДГК и АК в грудном молоке. Потребление ДГК и АК у младенцев и детей в возрасте 6–36 мес. составило 48,8 и 63,7 мг/сут соответственно. При этом отмечалось исключительно низкое потребление ДЦ ПНЖК в бедных странах,

особенно в Непале (ДГК 0,7 мг/сут; АК 1,1 мг/сут) и Эфиопии (ДГК 1,1 мг/сут; АК 3,8 мг/сут) [21]. Однако страны с высоким уровнем дохода также имеют дефицитные по ДЦ ПНЖК рационы питания. В исследовании, проведенном в Бельгии, было отмечено, что у детей в возрасте 2,5–3 лет потребление ДГК составляло 45 мг/сут, АК – 17 мг/сут, что было значительно ниже рекомендуемых норм [22]. Эти данные показывают, что у миллионов детей раннего возраста отмечается низкое потребление ДГК и АК в странах с разным уровнем дохода.

В связи с активным ростом ребенка на протяжении 1-го года жизни у него отмечается высокая потребность в энергии. Диета с низким содержанием жира может приводить к уменьшению энергетической ценности рациона. Это может быть особенно актуальным в период введения прикорма. В такой ситуации для удовлетворения потребностей ребенка в энергии могут потребоваться большие объемы пищи. Хотя исследователи не нашли отрицательного влияния потребления высокожировых диет в период между 6 и 24 мес. жизни ребенка на показатели будущего здоровья, диета с содержанием жира >50% может привести к уменьшению разнообразия рациона [23]. Группа экспертов EFSA рекомендовала, чтобы содержание жира в диете составляло 40% от общей энергетической ценности рациона в возрасте 6–12 мес. жизни, в т. ч. потребление ПНЖК должно составлять: 4% для ЛК, 0,5% для α -ЛК и 100 мг/сут для ДГК [6].

В период введения прикорма количество ДЦ ПНЖК в рационе питания ребенка имеет тенденцию к снижению, поскольку отмечается уменьшение объема потребления грудного молока или детских смесей, обогащенных ДЦ ПНЖК.

L.V. Harsløf et al. определяли уровень ДГК в мембранах эритроцитов у детей в возрасте 9 мес. и 3 лет. Более высокие уровни ДГК в возрасте 9 мес. были у детей, продолживших получать грудное молоко. При этом уровни ДГК зависели от генотипа FADS. Так, у гомозиготных носителей минорного аллеля rs1535 отмечалось увеличение ДГК на 1,8% по сравнению с носителями аллеля дикого типа, тогда как носители минорных аллелей rs174448 и rs174575 имели снижение уровня ДГК на 1,1% и 2,0% соответственно. Важным фактором дотации ДГК ребенку было потребление рыбы. Причем каждое увеличение количества рыбы в рационе на 10 г способствовало приросту ДГК на 0,3%. А в возрасте 3 лет потребление рыбы было единственным источником ДГК. Авторами были сделаны выводы о том, что грудное вскармливание, генотип FADS и потребление рыбы являются важными детерминантами статуса ДГК в раннем детском возрасте [24]. Однако по данным финского исследования, проведенного у детей в возрасте 1–3 лет, была выявлена прямая корреляционная связь между потреблением только жирной рыбы и содержанием ЭПК или ДГК в плазме крови, тогда как при потреблении другой рыбы такой связи отмечено не было [25].

В целом полученные данные показывают, что потребление продуктов – источников ДЦ ПНЖК в течение всего периода введения прикорма ведет к включению ЖК в мембраны клеток организма и, следовательно, к выполнению ими важных функций. Как, например, показано: включение в рацион обогащенного ДГК яичного желтка способствует улучшению остроты зрения в возрасте 12 мес. [26].

Таким образом, основным источником ЭПК и ДГК в рационе питания является жирная рыба или обогащенные продукты, АК – мясо птицы и яйца. При низком содержании в рационе указанных продуктов будет отмечаться дефицит ДЦ ПНЖК. Рыбное пюре, по данным отечественных ученых, рекомендуется вводить в рацион ребенка с 8 мес. жизни. Безусловно, для прикорма рекомендуется выбирать нежирную рыбу, которая априори не может быть источником ДЦ ПНЖК для ребенка. Поэтому совершенно очевидно, что вводимые продукты прикорма имеют низкую концентрацию ДГК и АК.

Для предотвращения дефицита ДЦ ПНЖК на этапе введения прикорма детям, не получающим грудного молока, должны назначаться продукты, обогащенные ДЦ ПНЖК. Самыми доступными являются последующие смеси с АК и ДГК в своем составе. Например, все смеси Кабрита Голд 1, 2 и 3 формулы содержат в своем составе АК и ДГК в рекомендуемых количествах. Назначение Кабрита Голд 2 (с 6 до 12 мес. жизни) и далее 3-й формулы (после 1 года жизни) позволит дотировать нужное количество ДЦ ПНЖК ребенку на этапе введения прикорма с целью профилактики их дефицита.

ВЛИЯНИЕ ДЦ ПНЖК НА ВИЗУАЛЬНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Современный человеческий мозг накапливает ДГК до 18 лет, наибольшее накопление происходит, начиная примерно с середины беременности и до 2-летнего возраста ребенка. Изучение влияния ДГК на развитие когнитивных функций вызывает многочисленные дискуссии, которые связаны со сложностью оценки этих функций у детей раннего возраста.

Большинство представленных в литературе исследований имели продолжительность наблюдения не более 4 мес. И как показывают данные Кохрейновского обзора, такой период вмешательства является слишком кратковременным для того, чтобы констатировать значительные изменения в развитии [27]. Более детальные и продолжительные исследования были проведены на мышах и крысах. Интересен тот факт, что 4 мес. приема ДГК и АК у детей сопоставимы с 2–3 днями жизни мыши. Таким образом, в исследованиях на животных существует возможность значительно более длительного наблюдения, чем в исследованиях на людях. Средний возраст, в котором мыши достигают половой зрелости, составляет 42 дня [28]. Нет ни одного известного исследования, проведенного у детей, в котором диетическое вмешательство было инициировано при рождении и продолжалось до полового созревания. Исследования на крысах показали, что полное исключение эссенциальных ЖК из рациона в течение нескольких месяцев выявило очевидные клинические признаки дефицита. Возможно, что более длительная интервенция ДЦ ПНЖК у детей продемонстрирует эффективность их назначения.

Вместе с тем в настоящее время исследователи указывают на два основных показателя оценки когнитивных функций – память и скорость обработки информации. Многочисленными авторами в разные годы показана прямая

корреляционная связь между дефицитом ДГК в рационе беременной и кормящей женщины или рационе питания ребенка раннего возраста и нарушением когнитивных функций в разные возрастные интервалы жизни. Так, продемонстрировано статистически значимое снижение внимания у детей в возрасте 12–18 мес. (оценка внимания проводилась по продолжительности взгляда) [29], в возрасте 7 лет – поведенческие нарушения; у дошкольников и школьников – нарушение памяти и внимания [30]. При оценке когнитивных функций в возрасте 6 лет у детей, получавших смеси с ДЦ ПНЖК в младенчестве, отмечена более быстрая способность к обработке получаемой информации в сравнении с детьми, не получавшими ДЦ ПНЖК [31, 32].

В проведенном многонациональном исследовании для оценки когнитивных показателей были выбраны опубликованные результаты тестов по математике 15-летних студентов в 59 странах, выполненные в рамках программы международной оценки студентов Организации экономического сотрудничества и развития. Также были проанализированы средние национальные показатели содержания ДГК в материнском молоке из опубликованных в каждой стране отчетов [33]. Полученные результаты показали сильную корреляционную связь между уровнем ДГК в грудном молоке и оценками теста по математике ($b = 0,462$, $p = 0,006$), большими по величине, чем в контроле. Данная связь была наиболее значимой в сравнении с потреблением основных макронутриентов, а также вложенными инвестициями в образование на 1 ученика.

Данные современных исследований показывают, что недостаточное содержание ДГК в рационе сопровождается снижением остроты зрения у младенцев. Высокое содержание ДГК в мембранах наружного сегмента палочек необходимо для наибольшей фотохимической активности зрительного пигмента палочек (родопсина). При дополнительном введении ДГК в рацион питания детей первого года жизни отмечалось увеличение скорости реакции сетчатки на световой импульс. Кроме того, недостаток ДГК в рационе питания в младенчестве способствовал развитию амблиопии в последующие годы [34].

Вместе с тем влияния различных диетических концентраций ДГК, обеспеченных в течение первых 12 мес. жизни, на развитие речи и готовность к обучению в школе, по данным двойного рандомизированного контролируемого проспективного исследования, не было [35].

В проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у доношенных детей на искусственном вскармливании показаны функциональные преимущества потребления детских смесей, содержащих ДГК и АК, при анализе визуальных и когнитивных функций. Кодекс Алиментариус рекомендует дополнять ДГК детские смеси, в том числе и последующие формулы [36]. При этом несколькими группами экспертов рекомендовано включать в питание младенцев смеси, содержащие по крайней мере 0,3% ДГК и 0,3% АК. Кроме того, клинические данные свидетельствуют о том, что соотношение АК : ДГК как 1 : 1 связано с улучшением когнитивных функций [37].

В составе смесей Кабрита Голд 1, 2 и 3 вдвое увеличено содержание ДГК и АК. Так, в смеси Кабрита Голд 1

содержание ДГК и АК составляет 0,39 и 0,4% соответственно, в последующих формулах Кабрита Голд 2 – 0,4% ДГК и 0,45% АК, Кабрита Голд 3 – 0,3% ДГК и 0,3% АК. Соотношение АК : ДГК в смесях 1 : 1, что соответствует рекомендуемым нормам. Изменение состава произведено соответственно требованию европейского и российского законодательства. Обновленный состав необходим для правильного роста и развития ребенка с периода младенчества и далее, на этапе введения прикорма.

Ω-3 ПНЖК И ПРОГРАММИРОВАНИЕ ОЖИРЕНИЯ

В возрасте 6 мес. жизни младенцы, как правило, удваивают массу тела в сравнении с данными при рождении. Больше увеличение массы тела ребенка в этот период происходит за счет жировой ткани и является предиктором последующего ожирения. Известно, что риску развития детского ожирения способствует материнское ожирение. Высокие значения ИМТ у матерей, а также рацион питания матери влияют на ЖК состав грудного молока [38]. Исключительно грудное вскармливание защищает от чрезмерного увеличения веса ребенка и снижает риск развития детского ожирения, но механизмы, приводящие к отложению жира у младенцев, остаются до конца неясными [39]. Можно предположить, что вариации в составе ЖК грудного молока частично объясняют эффекты грудного вскармливания в профилактике ожирения.

Хорошо известно, что накопление жировой ткани происходит за счет гипертрофии как адипоцитов, так и их клеток-предшественников [40]. ДЦ ПНЖК являются биологически активными компонентами грудного молока, регулирующими адипогенез [41]. В исследованиях на мышах показано, что ω-6 ПНЖК стимулируют адипогенез на ранних стадиях развития. Потребление перинатально матерью-мышью ω-6 ПНЖК способствует увеличению передачи их потомству, повышает уровень АК в жировой ткани и стимулирует включение ее в гипертрофированный адипоцит, закрепляя эту модель в потомстве и через поколения [42]. Таким образом, данные, полученные *in vivo*, подтверждают прямую роль ω-6 ПНЖК в стимулировании роста жировой ткани у потомства на постнатальном этапе развития. Напротив, снижение соотношения ω-6/ω-3 ПНЖК у мышей путем экспрессии трансгена десатуразы ω-3 ПНЖК или через дополнение ω-3 ПНЖК с рационом питания перинатально защищает потомство от формирования ожирения [43].

В работе Rudolph et al. показана сильная корреляционная связь между ЖК составом рациона матери и грудным молоком. Высокие значения соотношения АА/ДГК + ЭПК в значительной степени были связаны с повышенными показателями отложения жира у младенцев в течение первых 4 мес. жизни. При этом каждое увеличение соотношения на 1 единицу ассоциировалось с увеличением жировой массы на 287 г, или 4,7%. Потребление матерью ДГК (в составе рациона питания и/или пищевых добавок) снижало это соотношение АА/ДГК + ЭПК. Таким образом, исследование показывает, что высокое соотношение АА/ДГК + ЭПК в грудном молоке может способствовать адипогенезу у ребенка, тогда как дополнение ДГК может

компенсировать влияние материнского фенотипа, способствуя профилактике детского ожирения [44].

Ряд других исследований также демонстрирует положительное влияние ДГК. В частности, E. Pittaluga et al. показано, что недоношенные дети, потребляющие обогащенную ДГК смесь, имели меньшее отложение жира в возрасте 1 и 2 лет [45]. Кроме того, количество ДГК в грудном молоке обратно коррелировало с процентным содержанием жира (определено денситометрией) у детей 6–9 лет. Напротив, в исследовании S.M. Donahue et al. высокая концентрация ω -6 ПНЖК в мембранных фосфолипидах эритроцитов пуповинной крови была ассоциирована с большей толщиной кожно-жировой складки у ребенка в возрасте 3 лет [46].

Таким образом, данные исследований демонстрируют роль ω -3 ПНЖК в программировании избыточной массы тела и ожирения у детей. Подчеркивается важность и необходимость включения источников ДГК и других ДЦ ПНЖК в рацион питания кормящих матерей и детей раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ДЦ ПНЖК выполняют существенную структурную и функциональную роль в организме ребенка. Дефицит ДЦ ПНЖК может негативно влиять на развитие головного мозга ребенка, как это было показано на примере детей, получавших смеси без добавления АК и ДГК. Недостаточное потребление ω -3 ПНЖК связано с формированием избыточной массы тела у ребенка как на первом году жизни, так и в последующие возрастные периоды детства.

Среди ДЦ ПНЖК ω -3 ПНЖК являются важным постнатальным фактором метаболического программирования здоровья ребенка. Включение ДГК в рацион питания ребенка 1–2 года жизни способствует профилактике нару-

шений когнитивных функций в последующие возрастные периоды, а также улучшает внимание, память, скорость обработки полученной информации. Дополнение рациона ДГК препятствует избыточному адипогенезу и способствует программированию избыточной массы тела и ожирения у детей как в раннем, так и в старшем возрасте.

В целом выявленное недостаточное потребление ДЦ ПНЖК у детей на разных видах вскармливания, а также наличие сниженного синтеза ДЦ ПНЖК из предшественников (α -ЛК и ЛК) в организме в результате изменения активности FADS диктует необходимость анализа рациона питания кормящих матерей и детей раннего возраста на содержание в них ДЦ ПНЖК педиатрами с целью проведения своевременной коррекции. Кормящим матерям рекомендуется применение продуктов – источников ω -3 ПНЖК, прежде всего жирной морской рыбы или рыбьего жира. Дополнительное включение в рационы питания кормящих матерей ω -3 ПНЖК является важным для детей на грудном вскармливании. Детям, получающим искусственное вскармливание, также необходима дотация ДЦ ПНЖК. У детей на искусственном вскармливании именно смеси являются единственным источником ДЦ ПНЖК. Поэтому при назначении смеси педиатрам необходимо обращать внимание на ее ЖК состав и выбирать формулы, обогащенные АК и ДГК, количество которых соответствует требованиям европейского и российского законодательства. Данная рекомендация важна также на этапе расширения питания за счет введения продуктов прикорма, поскольку именно в этот период рационы особенно дефицитны по содержанию ДЦ ПНЖК.

Поступила / Received 03.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020

Принята в печать / Accepted 22.06.2020



Список литературы / References

- Innis S.M. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):734S–41S. doi: 10.3945/ajcn.113.072595.
- Innis S.M. Essential Dietary Lipids, In: *Present Knowledge in Nutrition*. Seventh Edition. Washington, DC: ILSI Press; 1996, pp. 58–66.
- Weiser M.J., Butt C.M., Mohajeri M.H. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan. *Nutrients.* 2016;8:99. doi: 10.3390/nu8020099.
- Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet.* 2011;102:10–21. doi: 10.1159/000327785.
- Henriksen C., Haugholt K., Lindgren M., Auvvag A.K., Ronnestad A., Gronn M. et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics.* 2008;121(6):1137–1145. doi: 10.1542/peds.2007-1511.
- European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Opinion on Nutrient Requirements and Dietary Intakes of Infants and Young Children in the European Union. *EFSA Journal.* 2013;11(10):3408. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3408>.
- Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr.* 1992;120(4 pt 2):S129–S138. doi: 10.1016/S0022-3476(05)81247-8.
- Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): An ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients.* 2011;3(5):529–554. doi: 10.3390/nu3050529.
- Fu Y., Liu X., Zhou B., Jiang A.C., Chai L. An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region. *Public Health Nutr.* 2016;19(15):2675–2687. doi: 10.1017/S1368980016000707.
- Brenna J.T., Varamini B., Jensen R.G., Diersen-Schade D.A., Boettcher J.A., Arterburn L.M. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1457–1464. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1457.
- Farquharson J., Jamieson E.C., Abbasi K.A., Patrick W.J., Logan R.W., Cockburn F. Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex. *Arch Dis Child.* 1995;72(3):198–203. doi: 10.1136/adc.72.3.198.
- Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1467S–1476S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1467S.
- Brenna J.T., Salem N.Jr., Sinclair A.J., Cunnane S.C. Alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;80(2–3):85–91. doi: 10.1016/j.plefa.2009.01.004.
- Hague T.A., Christoffersen B.O. Effect of dietary fats on arachidonic acid and eicosapentaenoic acid biosynthesis and conversion to C22 fatty acids in isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta.* 1984;796(2):205–217. doi: 10.1016/0005-2760(84)90349-7.
- Pawlosky R.J., Hibbeln J.R., Novotny J.A., Salem N.Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res.* 2001;42(8):1257–1265. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11483627/>.
- Koletzko B., Lien E., Agostoni C., Bohles H., Campoy C., Cetin I. et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: Review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008;36(1):5–14. doi: 10.1515/JPM.2008.001.
- Brenna J.T., Lapillonne A. Background paper on fat and fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1–3):97–122. doi: 10.1159/000228998.
- Friesen R.W., Innis S.M. Dietary arachidonic acid to EPA and DHA balance is increased among Canadian pregnant women with low fish intake. *J Nutr.* 2009;139(12):2344–2350. doi: 10.3945/jn.109.112565.
- Sioen I., Devroe J., Inghels D., Terwecoren R., De Henauw S. The influence of n-3 PUFA supplements and n-3 PUFA enriched foods on the n-3 LC PUFA intake of Flemish women. *Lipids.* 2010;45(4):313–320. doi: 10.1007/s11745-010-3403-6.
- Moltó-Puigmartí C., Plat J., Mensink R.P., Müller A., Jansen E., Zeegers M.P., Thijs C. FADS1 FADS2 Gene Variants Modify the Association Between Fish Intake and the Docosahexaenoic Acid Proportions in Human Milk. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1368–1376. doi: 10.3945/ajcn.2009.28789.

21. Forsyth S., Gautier S., Salem Jr.N. Estimated dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in infants and young children living in developing countries. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(1):64–74. doi: 10.1159/000448526.
22. Sioen I., Huybrechts I., Verbeke W., Camp J.V., De Henauw S. n-6 and n-3 PUFA intakes of pre-school children in Flanders, Belgium. *Br J Nutr.* 2007;98(4):819–825. doi: 10.1017/s0007114507756544.
23. Agostoni C., Caroli M. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(10):775–780. doi: 10.1016/j.numecd.2012.05.004.
24. Harsløf L.B., Larsen L.H., Ritz C., Hellgren L. I., Michaelsen K. F., Vogel U., Lauritzen L. FADS genotype and diet are important determinants of DHA status: a cross-sectional study in Danish infants. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1403–1410. doi: 10.3945/ajcn.113.058685.
25. Uusitalo L., Nevalainen J., Salminen I., Ovaskainen M.L., Kronberg-Kippilä C., Ahonen S., Niinistö S. et al. Fatty acids in serum and diet – a canonical correlation analysis among toddlers. *Matern Child Nutr.* 2013;9(3):381–395. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00374.x.
26. Hoffman D.R., Theuer R.C., Castañeda Y.S., Wheaton D.H., Bosworth R.G., O'Connor A.R. et al. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr.* 2004;134(9):2307–2313. doi: 10.1093/jn/134.9.2307.
27. Harauma A., Yasuda H., Hatanaka E., Nakamura M.T., Salem Jr. N., Moriguchi T. The essentiality of arachidonic acid in addition to docosahexaenoic acid for brain growth and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;116:9–18. doi: 10.1016/j.plefa.2016.11.002.
28. Dutta S., Sengupta P. Men and mice: Relating their ages. *Life Sci.* 2016;152:244–248. doi: 10.1016/j.lfs.2015.10.025.
29. Kannass K.N., Colombo J., Carlson S.E. Maternal DHA levels and toddler free-play attention. *Dev Neuropsychol.* 2009;34(2):159–174. doi: 10.1080/87565640802646734.
30. Helland I.B., Smith L., Saarem K., Saugstad O.D., Drevon C.A. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003;111(1):e39–e44. doi: 10.1542/peds.111.1.e39.
31. Willatts P., Forsyth S., Agostoni C., Casaer P., Riva E., Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):536S–42S. doi: 10.3945/ajcn.112.038612.
32. Brenna J.T., Carlson S.E. Docosahexaenoic acid and human brain development: evidence that a dietary supply is needed for optimal development. *J Hum Evol.* 2014;77:99–106. doi: 10.1016/j.jhevol.2014.02.017.
33. Lassek W.D., Gaulin S.J. Maternal milk DHA content predicts cognitive performance in a sample of 28 nations. *Matern Child Nutr.* 2015;11(4):773–779. doi: 10.1111/mcn.12060.
34. Hoffman D.R., Theuer R.C., Castañeda Y.S., Wheaton D.H., Bosworth R.G., O'Connor A.R. et al. Maturation of Visual Acuity Is Accelerated in Breast-Fed Term Infants Fed Baby Food Containing DHA-enriched Egg Yolk. *J Nutr.* 2004;134(9):2307–2313. doi: 10.1093/jn/134.9.2307.
35. Drover J.R., Felius J., Hoffman D.R., Castañeda Y.S., Garfield S., Wheaton D.H., Birch EE. A randomized trial of DHA intake during infancy: school readiness and receptive vocabulary at 2–3.5 years of age. *Early Hum Dev.* 2012;88(11):885–891. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.07.007.
36. Codex Alimentarius Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants. *Amended.* 2015. Available at: www.fao.org/input/download/standards/288/CXS_072e_2015.pdf.
37. Hoffman D.R., Boettcher J.A., Diersen-Schade D.A. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;81(2–3):151–158. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.003.
38. Innis S.M. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Maternal & child nutrition.* 2011;7(2):112–123. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00318.x.
39. Woo J.G., Martin L.J. Does Breastfeeding Protect Against Childhood Obesity? Moving Beyond Observational Evidence. *Curr Obes Rep.* 2015;4(2):207–216. doi: 10.1007/s13679-015-0148-9.
40. Berry R., Jeffery E., Rodeheffer M.S. Weighing in on adipocyte precursors. *Cell Metab.* 2014;19(1):8–20. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.003.
41. Muhlethaler B.S., Ailhaud G.P. Omega-6 polyunsaturated fatty acids and the early origins of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):56–61. doi: 10.1097/MED.0b013e32835c1ba7.
42. Kozak L.P., Newman S., Chao P.M., Mendoza T., Koza R.A. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure. *PLoS One.* 2010;5(6):e11015. doi: 10.1371/journal.pone.0011015.
43. Heerwagen M.J., Stewart M.S., de la Houssaye B.A., Janssen R.C., Friedman J.E. Transgenic increase in N-3/n-6 Fatty Acid ratio reduces maternal obesity-associated inflammation and limits adverse developmental programming in mice. *PLoS One.* 2013;8(6):e67791. doi: 10.1371/journal.pone.0067791.
44. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J., Palmer C.E., Hernandez T.L., Barbour L.A. et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(4):510–517. doi: 10.1038/ijo.2016.211.
45. Pittaluga E., Vernal P., Llanos A., Vega S., Henriquez M.T., Morgues M. et al. Benefits of supplemented preterm formulas on insulin sensitivity and body composition after discharge from the neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2011;159(6):926–32.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.002.
46. Donahue S.M., Rifas-Shiman S.L., Gold D.R., Jouni Z.E., Gillman M.W., Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):780–788. doi: 10.3945/ajcn.110.005801.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте

И.Н. Захарова¹
Л.Я. Климов²✉,
e-mail: klimov_leo@mail.ru
С.В. Долбня²

В.А. Курьянинова²
С.В. Мальцев¹
С.И. Малявская³
А.В. Ягупова²

А.Н. Цуцаева²
Е.А. Соловьёва¹
Е.В. Голышева⁴
А.А. Дятлова²

А.А. Альхимиди²
Ш.О. Кипкеев²

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 Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51

⁴ Архангельская областная детская больница им. П.Г. Выжлевецова; 163045, Россия, Архангельск, пр-т Ломоносова, д. 292

Резюме

Введение. Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора, а в последние десятилетия интенсивно изучаются его некальциемические эффекты.

Целью работы являлся анализ закономерностей обеспеченности витамином D детей раннего возраста на фоне продолжительного приема водного раствора препарата холекальциферола в профилактических дозах.

Материалы и методы: было обследовано 192 ребенка первых трех лет жизни (Архангельск – 77 (40,1%), Москва – 38 (19,8%), Ставрополь – 77 (40,1%) детей). Оценка обеспеченности витамином D проводилась по уровню кальцидиола (25(OH)D) сыворотки крови. На основании исходной обеспеченности витамином D пациенты были разделены на группы, и участники принимали препараты холекальциферола в течение 30 дней.

Результаты. Исходный уровень обеспеченности витамином D был 26,0 (19,5–35,4) нг/мл. Медиана 25(OH)D у детей московского региона выше, чем в Архангельске и Ставрополе ($p < 0,0001$). После применения витамина D в лечебных дозах медиана 25(OH)D в Архангельске составила 46,7 (32,3–64,5) нг/мл, в Москве – 52,6 (40,2–64,9) нг/мл, в Ставрополе – 51,4 (41,3–69,8) нг/мл.

По итогам приема профилактической дозы (1000 МЕ/сут) удовлетворительная обеспеченность витамином D выявлена у 105 (54,7%) пациентов, недостаточность (от 20 до 30 нг/мл) – у 70 (36,5%), дефицит (от 10 до 20 нг/мл) – у 17 (8,8%) детей.

Среди детей, имевших уровень 25(OH)D более 30 нг/мл в конце исследования, у 62 (59,0%) эффективным было применение препаратов витамина D по 50–100 МЕ/кг массы и у 42 (41,0%) детей – в дозе 100–150 МЕ/сут, а в группе пациентов с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл доза от 50 до 100 МЕ/кг использовалась у 69 (79,3%) больных, а дозировка 100–150 МЕ/кг – лишь у 18 (20,7%) детей ($p < 0,0005$).

Выводы. Использованная профилактическая дозировка 1000 МЕ/сут водного раствора холекальциферола была эффективна у большинства соблюдавших комплаенс детей. Ликвидация дефицита и профилактика недостаточности витамина D наиболее действенна при его использовании на протяжении 6 месяцев и более.

Ключевые слова: витамин D, недостаточность витамина D, холекальциферол, профилактическая доза, лечебная доза, длительность приема

Для цитирования: Захарова И.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Мальцев С.В., Малявская С.И., Ягупова А.В., Цуцаева А.Н., Соловьёва Е.А., Голышева Е.В., Дятлова А.А., Альхимиди А.А., Кипкеев Ш.О. Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте. *Медицинский совет.* 2020;(10):16–26. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-16-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prolonged reception of cholecalciferol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years

I.N. Zakharova¹
L.Ya. Klimov²✉,
e-mail: klimov_leo@mail.ru
S.V. Dolbnya²

V.A. Kuryaninova²
S.V. Maltsev¹
S.I. Malyavskaya³
A.V. Yagupova²

A.N. Tsutsaeva²
E.A. Soloveva¹
E.V. Golysheva⁴
A.A. Dyatlova²

A.A. Alhimidi²
Sh.O. Kipkeev²

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

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ Northern State Medical University; 51, Troitskiy ave., Arkhangelsk, 163000, Russia

⁴ Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhlevtsov; 292, Lomonosov ave., Arkhangelsk, 163045, Russia

Abstract

Introduction. Vitamin D plays a fundamental role in the regulation of calcium and phosphorus homeostasis, and in recent decades its non-calcemic effects have been intensively studied.

The aim of the work was to analyze the patterns of vitamin D availability in young children against the background of prolonged use of an aqueous solution of cholecalciferol in preventive doses.

Materials and methods: 192 children of the first three years of life were examined (Arkhangelsk – 77 (40.1%), Moscow – 38 (19.8%), Stavropol – 77 (40.1%) children). Assessment of vitamin D availability was carried out by the level of serum calcidiol (25(OH)D). Based on the initial vitamin D supply, patients were divided into groups, and participants used cholecalciferol preparations for 30 days.

Results. The baseline vitamin D supply was 26.0 (19.5–35.4) ng/ml. Median 25(OH)D in children in the Moscow region is higher than in Arkhangelsk and Stavropol ($p < 0.0001$). After using vitamin D in therapeutic doses, the median 25(OH)D in Arkhangelsk was 46.7 (32.3–64.5) ng/ml, in Moscow – 52.6 (40.2–64.9) ng/ml, in Stavropol – 51.4 (41.3–69.8) ng/ml. According to the results of taking the prophylactic dose (1000 IU/day), satisfactory vitamin D was detected in 105 (54.7%) patients, insufficiency (from 20 to 30 ng/ml) – in 70 (36.5%), deficiency (from 10 up to 20 ng/ml) – in 17 (8.8%) children. Among children who had a 25(OH)D level of more than 30 ng/ml at the end of the study, the use of vitamin D preparations of 50–100 IU/kg and in 42 (41.0%) was effective in 62 (59.0%) children – in a dose of 100–150 IU/day, and in the group of patients with a level of 25(OH)D less than 30 ng/ml – a dose of 50 to 100 IU/kg was used in 69 (79.3%) patients, and a dosage of 100–150 IU/kg in only 18 (20.7%) children ($p < 0.0005$).

Conclusion. The used prophylactic dosage of 1000 IU/day of an aqueous solution of cholecalciferol was effective in most compliance children. The elimination of deficiency and the prevention of vitamin D deficiency is most effective when used for 6 months or more.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, cholecalciferol, prophylactic dose, therapeutic dose, duration of administration

For citation: Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Maltsev S.V., Malyavskaya S.I., Yagupova A.V., Tsutsaeva A.N., Soloveva E.A., Golysheva E.V., Dyatlova A.A., Alhimidi A.A., Kipkeev Sh.O. Prolonged reception of cholecalciferol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):16–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-16-26.

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

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора. Прием холекальциферола в детском возрасте необходим для поддержания роста костной ткани, и дотация 400 МЕ витамина D в сутки достаточна для достижения этой цели, при этом концентрация транспортной формы – кальцидиола (25(OH)D) в плазме крови удерживается в диапазоне от 16 до 20 нг/мл [1–4].

Однако в последние десятилетия на фоне открытия рецепторов к витамину D (VDR) в различных органах и тканях организма интенсивно изучаются так называемые неклассические (внескелетные, некальциемические) биологические эффекты витамина D. В список заболеваний, где учитывается профилактическое действие витамина D, включены бронхиальная астма, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, злокачественные новообразования, инфекции, деменция, депрессия, рассеянный склероз [5–7].

Перекрестные клинические исследования показали, что более низкие уровни витамина D в сыворотке крови в значительной степени связаны с инфекциями дыхательных путей, включая эпидемический грипп. Увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на каждые 10 нмоль/л (4 нг/мл) сопровождалось снижением риска инфекций на 7% после корректировки на образ жизни, социально-экономические факторы и ожирение [8, 9]. В недавней редакционной статье, опубликованной в «Британском медицинском журнале», посвященной обсуждению пандемии COVID-19, среди прочих факторов риска заражения и более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции указывается и дефицит витамина D [10].

Важно, что для реализации некальциемических эффектов витамина D его концентрация в крови должна превышать 30 нг/мл (75 нмоль/л), что требует более высоких профилактических доз по сравнению с дозами, обеспечивающими фосфорно-кальциевый гомеостаз и профилактику рахита [7, 11, 12]. В частности, Gallo S. et al. установлено, что среди здоровых доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, только доза витамина D 1600 МЕ/сут (но не дозы 400, 800 или 1200 МЕ/сут) увеличивает концентрацию 25(OH)D в плазме до 75 нмоль/л и более у 97,5% младенцев за 3 месяца. Однако эта дозировка увеличила концентрацию кальцидиола до уровней, которые были связаны с гиперкальциемией [3]. Обоснование эффективной и в то же время безопасной профилактической дозы холекальциферола остается приоритетным направлением в изучении методов массовой профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста [13].

В нашей стране с 2018 г. принята Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции», в которой в качестве профилактической дозы рекомендованы 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут холекальциферола для детей первого года жизни и детей в возрасте от 1 до 3 лет соответственно [14].

Мониторинг обеспеченности витамином D во всем мире проводится на основании определения наиболее объективного лабораторного маркера 25(OH)D, который реагирует на дотацию рациона препаратами витамина D, хотя литературных данных, прогнозирующих эти изменения, немного [15, 16].

В табл. 1 представлены основные параметры, которые следует учитывать при оценке статуса 25(OH)D на фоне использовании препаратов витамина D [17].

- **Таблица 1.** Параметры, оказывающие влияние на обеспеченность витамином D
- **Table 1.** Parameters affecting vitamin D supply

Параметр	Уточнение
Исходный уровень 25(OH)D	Базовый статус 25(OH)D определяет степень изменения концентрации кальцидиола на фоне дотации. В различных исследованиях дозы варьируются в диапазоне от 200 до 4000 МЕ витамина D в сутки. Недавний систематический обзор пришел к выводу, что когда исходный уровень 25-гидрокси-витамина D у взрослых менее 30 нг/мл, то на каждые 40 МЕ витамина D сывороточная концентрация 25(OH)D повышается на 0,8 нг/мл, хотя точной кривой зависимости <i>доза – ответ</i> не существует [18, 19]
Доза витамина D	
Форма препаратов витамина D	Холекальциферол или эргокальциферол равнозначно используются в испытаниях и не должны иметь различия в эффективности. Тем не менее при проведении исследований следует сообщать форму препарата витамина D [20, 21]
Возраст	Необходимо учитывать повышенную потребность в витамине D в период интенсивного роста и полового созревания. Старшие, более зрелые подростки имеют более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке [20–23]
Полиморфизм в гене VDR	Необходим учет полиморфизма генов витамин-D-связывающих рецепторов и генов 25-гидроксилазы [24]
Употребление кальция и витамина D с пищей	Особенности рациона питания (употребление в пищу большого количества рыбы, например), использование продуктов, обогащенных холекальциферолом, оказывает влияние на статус витамина D [25]
Уровень инсоляции: широта, сезон	Средние концентрации 25(OH)D ниже среди детей, живущих в северных широтах Северного полушария. Концентрации 25(OH)D могут колебаться в зависимости от сезона, значения ниже зимой по сравнению с летними месяцами, это было продемонстрировано для мест, расположенных южнее 34° северной широты [20, 26]. Необходимо учитывать также стратегии «избегания» солнца и использования защитных средств для кожи в странах с высокой ультрафиолетовой активностью [7]
Способ определения 25(OH)D	Концентрация 25(OH)D может определяться с использованием различных анализаторов: иммуноферментный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия. Необходимо сопоставление результатов, выполненных по одной методике [27, 28]
Цвет кожи	Люди с более темной пигментацией кожи синтезируют меньше витамина D, чем люди со светлой кожей, при одинаковом уровне ультрафиолетового облучения [7, 26]
Пол	До периода полового созревания нет существенных половых различий в концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови [22]
Мышечная масса	Мышечный тонус является важным фактором, определяющим прочность кости во время роста, и поэтому должен учитываться в исследованиях [4]
Жировая ткань	Жировая ткань – депо, накапливающее витамин D, лица, страдающие ожирением, находятся в группе риска по гиповитаминозу D и требуют более высоких профилактических и коррекционных доз [29, 30]
Социально-экономические факторы	Есть работы, где выяснено, что подростки в семьях с низким уровнем дохода имели в три раза больше шансов дефицита витамина D по сравнению с лицами с высоким уровнем дохода [31]. Однако, используя модель множественной логистической регрессии и с учетом возраста, расы, пола, места жительства, ожирения и образования, выяснилось, что доход не был независимым предиктором дефицита витамина D

Можно констатировать, что на статус витамина D оказывают влияние множество факторов, при этом длительность приема препаратов холекальциферола остается до настоящего времени малоизученной [32].

Неизбежная трансформация взглядов российских педиатров, заключающаяся в необходимости перехода от традиционной в нашей стране профилактики рахита в осенне-весеннем сезоне к целесообразности круглогодичной профилактики гиповитаминоза D, подразумевающей ежедневный на протяжении года прием холекальциферола, происходит, однако мы рассчитываем на ее ускорение на основании проходящих в последние годы российских мультицентровых исследований [33–35].

Целью работы являлся анализ закономерностей обеспеченности витамином D детей раннего возраста на фоне продолжительного приема водного раствора препарата холекальциферола в профилактических дозах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ выполнен в рамках когортного проспективного неконтролируемого исследования PODНИЧОК-2, проводив-

шегося в Российской Федерации с ноября 2015 по декабрь 2016 г., в котором приняли участие 192 ребенка первых трех лет жизни, из которых 37 (19,3%) детей были в возрасте от 1 до 6 месяцев, 28 (14,6%) – от 6 до 12 месяцев, 60 (31,2%) детей второго года и 67 (34,9%) – третьего года жизни.

Региональными центрами являлись города Северо-Западного (Архангельск), Центрального (Москва) и Северо-Кавказского (Ставрополь) федеральных округов: в Архангельске наблюдалось 77 (40,1%) детей, в Москве – 38 (19,8%) пациентов, в Ставрополе – 77 (40,1%) детей.

Критериями включения детей в исследование являлись: возраст от 1 до 36 месяцев, удовлетворительное состояние на момент исследования, возможность взятия крови, согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие у детей генетических синдромов и нарушений психического развития, активного рахита, нарушения печеночной и/или почечной функции, ЗВУР/гипотрофия 2–3 степени, наличие синдрома мальабсорбции.

Письменное информированное согласие было получено от родителей каждого ребенка. Оценка обеспеченности витамином D проводилась на основании определения уровня 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 рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит диагностировали при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень более 100 нг/мл расценивали как избыточность витамина D [28].

Схема исследования представлена на рис. 1. На основании исходной обеспеченности витамином D пациенты были разделены на группы, и участникам предлагалось применять препараты холекальциферола в течение 30 дней. Доза назначалась дифференцировано: при уровне 25(OH)D менее 10 нг/мл – 4000 МЕ/сут, от 10 до 20 нг/мл – 3000 МЕ/сут, при уровне от 21 до 29 нг/мл – 2000 МЕ/сут, при уровне более 30 нг/мл дозировка холекальциферола составляла 1000 МЕ/сут.

После месячного коррекционного курса приема препарата витамина D проводилось контрольное лабораторное обследование, после чего, в зависимости от уровня кальцидиола сыворотки, назначалась профилактическая доза холекальциферола; при уровне более 30 нг/мл поддерживающая доза составляла 1000 МЕ/сут, при уровне

менее 30 нг/мл – 2000 МЕ/сут еще на протяжении одного месяца, после чего ребенок переводился на профилактическую дозу 1000 МЕ/сут.

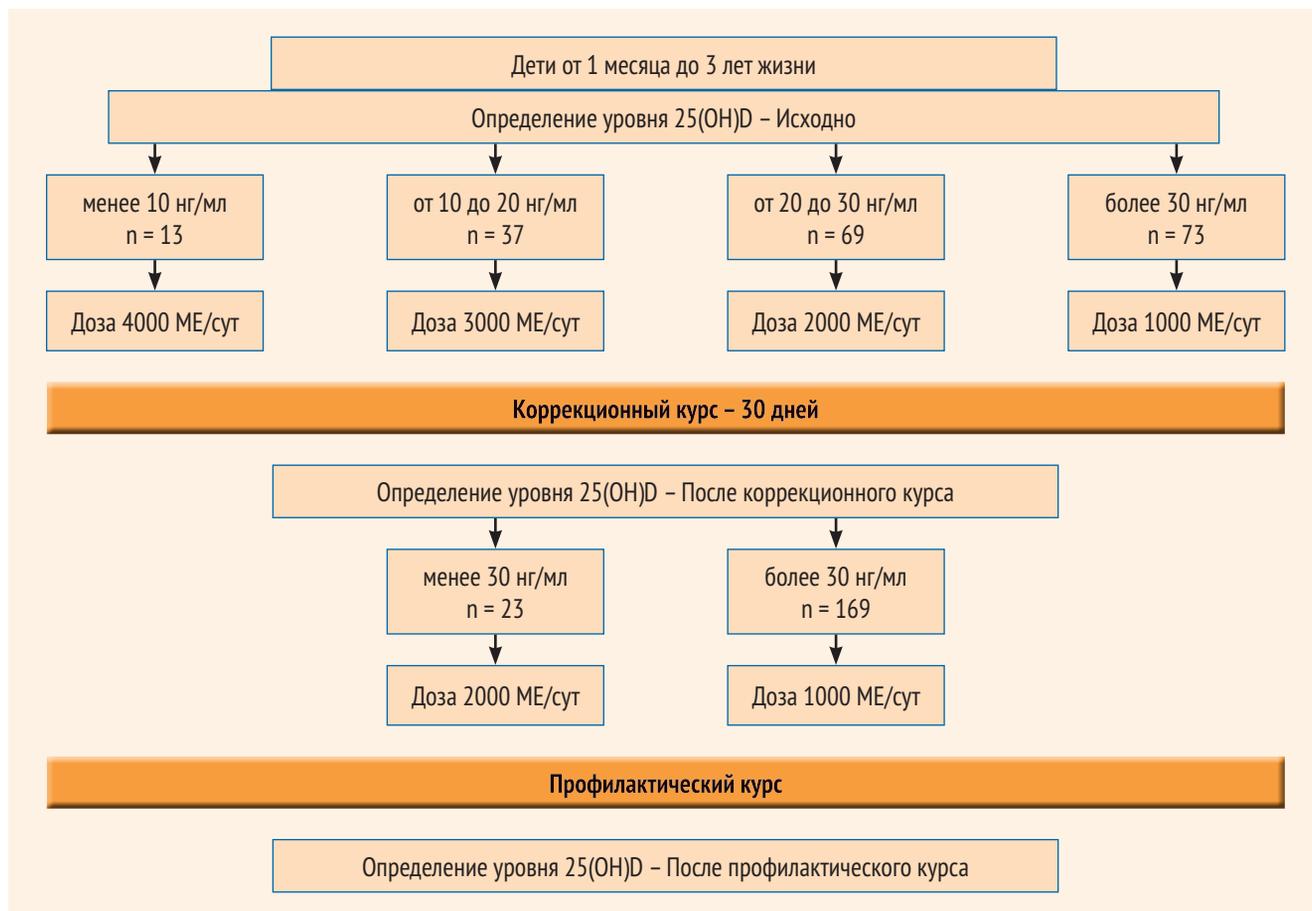
После приема препаратов холекальциферола в профилактических дозах выполнено контрольное лабораторное определение содержания кальцидиола в сыворотке. Длительность фармакологической профилактики гиповитаминоза D в среднем составляла $19,3 \pm 0,6$ недель. Среди включенных в наше исследование детей длительность профилактического курса менее 2 месяцев наблюдалась у 22 (11,5%) детей, у 42 (21,9%) – от 2 до 4 месяцев, у 81 (42,2%) – от 4 до 6 месяцев и у 47 (24,5%) детей – 6 месяцев и более.

В качестве препарата витамина D применялся водный раствор холекальциферола (500 МЕ в капле).

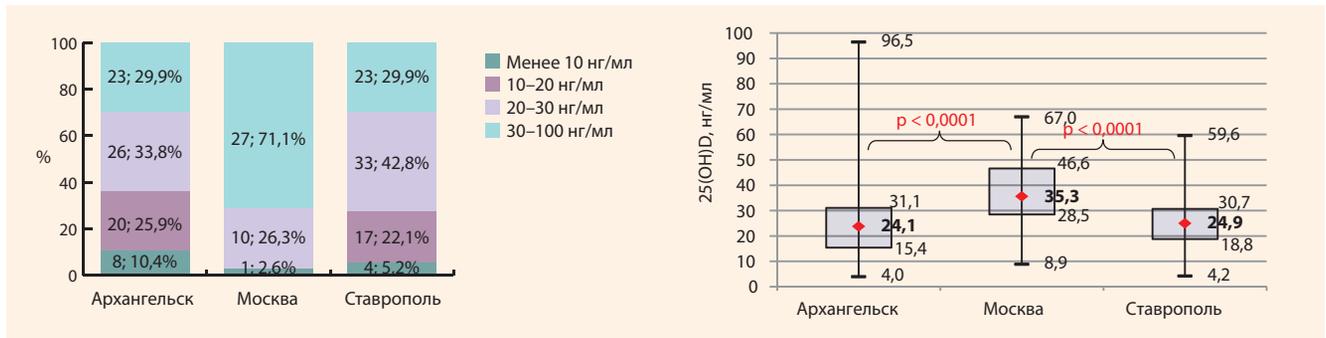
Участники и исследователи не были ослеплены к проводимому лечению по соображениям безопасности. Мы считаем, что это ограничение было компенсировано тем, что обеспеченность витамином D оценивалась по объективному критерию.

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA v.10.0 (StatSoft Inc., США). Для выяснения типа распределения данных использовали критерий

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Design of the study



- **Рисунок 2.** Исходная обеспеченность витамином D пациентов в исследовательских центрах
- **Figure 2.** Initial vitamin D supply of patients in research centers



Шапиро – Уилка. 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 распределении, отличном от нормального, в группах с количественными непараметрическими данными использовали 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 корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный уровень обеспеченности витамином D детей составил 26,0 (19,5–35,4) нг/мл. Тяжелый дефицит витамина D (уровень ниже 10 нг/мл) был выявлен у 13

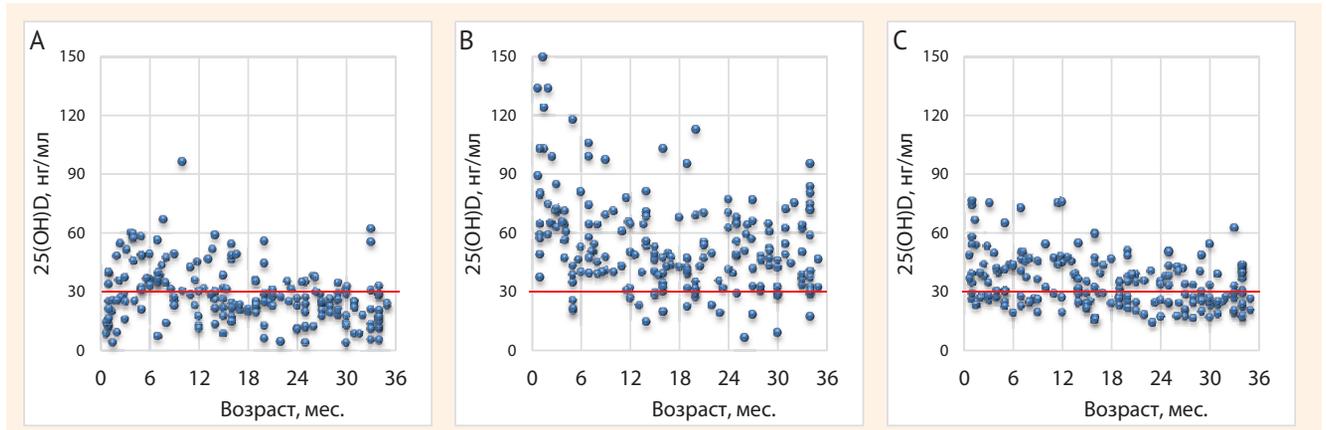
(6,8%) пациентов, дефицит от 10 до 20 нг/мл – у 37 (19,3%) детей, недостаточность (от 21 до 29 нг/мл) – в 69 (35,9%), а нормальная обеспеченность – в 73 (38,0%) случаях.

Наблюдаются некоторые отличия в исходной обеспеченности витамином D среди пациентов в разных исследовательских центрах (рис. 2). Так, медиана 25(OH)D у детей московского региона была почти на 10 нг/мл выше, чем в Архангельске и Ставрополе ($p < 0,0001$).

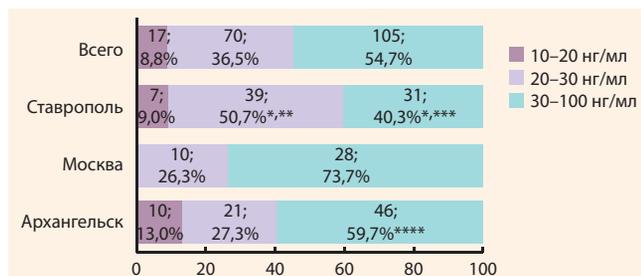
На рис. 3 представлены диаграммы распределения показателей кальцидиола до (А), после месячного курса препаратов холекальциферола (Б) и после профилактического курса (В).

Медиана кальцидиола в общей группе детей по итогам первого этапа – месячного курса терапии препаратами холекальциферола – повысилась с 26,0 (19,5–35,4) нг/мл до 49,5 (38,1–66,0) нг/мл ($p < 0,0001$). Число детей с нормальной обеспеченностью витамином D увеличилось более чем вдвое: с 73 (38,0%) до 169 (88,0%) детей ($p < 0,001$). Эффективность коррекционного курса продемонстрирована во всех исследовательских центрах: так, через месяц после начала применения витамина D в лечебных дозах медиана 25(OH)D в Архангельске стала составлять 46,7 (32,3–64,5) нг/мл, в Москве – 52,6 (40,2–64,9) нг/мл, в Ставрополе – 51,4 (41,3–69,8) нг/мл ($p > 0,05$).

- **Рисунок 3.** Распределение пациентов по уровню 25(OH)D сыворотки до (А), после коррекционного курса холекальциферола (Б), после профилактического курса (С)
- **Figure 3.** Distribution of patients by serum level of 25(OH)D before (A), after cholecalciferol correction course (B), after prophylactic course (C)



- **Рисунок 4.** Обеспеченность витамином D пациентов в исследовательских центрах в конце профилактического курса
- **Figure 4.** Vitamin D supply of patients in research centers at the end of prophylactic course

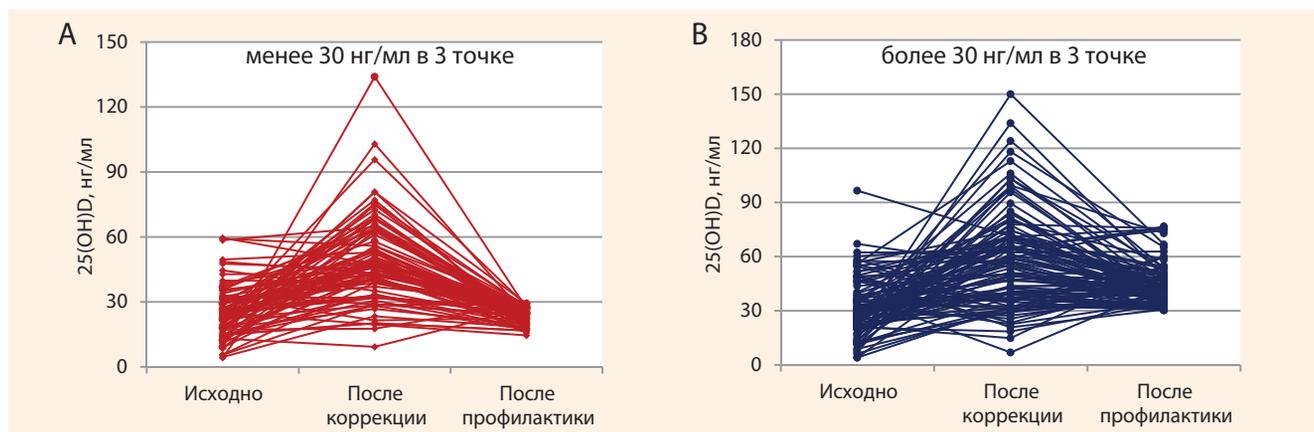


Примечания: * $p < 0,001$ при сравнении пациентов из Архангельска и Ставрополя;
 ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ при сравнении пациентов из Москвы и Ставрополя;
 **** $p < 0,05$ при сравнении пациентов из Москвы и Архангельска.

Оптимальная обеспеченность витамином D после коррекционного курса достигнута у 169 (88,0%) детей, гиповитаминоз, несмотря на прием высоких доз холекальциферола, сохранялся у 12 (15,6%) детей из Архангельска, у 4 (10,5%) – из Москвы и у 7 (9,1%) – из Ставрополя. Совершенно очевидно, что в каждом из исследовательских центров наблюдались дети, у которых даже прием высоких доз холекальциферола (от 2000 до 4000 МЕ/сут) в течение месяца не приводил к нормализации статуса витамина D, что, по-видимому, отражает некие генетически детерминированные особенности метаболизма и требует дальнейшего детального изучения. В то же время достижение порогового уровня 30 нг/мл подавляющим числом детей свидетельствует о высокой эффективности коррекционной схемы.

По итогам месячного курса коррекции препаратами холекальциферола, в зависимости от полученных результатов, назначался профилактический прием водного раствора витамина D. Забор крови и определение уровня 25(OH)D (третья точка исследования) независимо от комплаенса проводились у детей во всех исследовательских центрах спустя 9 месяцев от «второй» исследовательской точки. Уровень кальцидиола в конце исследования составил 31,8 (25,1–43,1) нг/мл.

- **Рисунок 5.** Распределение пациентов по уровню 25(OH)D сыворотки до, после коррекционного курса, после профилактического курса холекальциферола в группах с неудовлетворительной обеспеченностью витамином D (А) и хорошо обеспеченных в конце исследования (В)
- **Figure 5.** Distribution of patients by serum level of 25(OH)D before, after the correction course, after the cholecalciferol prophylactic course in groups with unsatisfactory vitamin D (A) supply and well supplied at the end of the study (B)



По итогам приема профилактической дозы препаратов холекальциферола (1000 МЕ/сут) удовлетворительная обеспеченность витамином D выявлена у 105 (54,7%) пациентов, недостаточность (от 20 до 30 нг/мл) – у 70 (36,5%), дефицит (от 10 до 20 нг/мл) – у 17 (8,8%) детей. Крайне важно, что, несмотря на различный комплаенс, тяжелого дефицита витамина D (менее 10 нг/мл) не отмечено ни у одного ребенка.

По окончании профилактического курса выявлены статистически значимые различия в структуре обеспеченности витамином D детей в разных исследовательских центрах (рис. 4).

Среди детей, проживающих в Москве, доля пациентов с нормальным статусом витамина D оказалась выше по сравнению с детьми из Ставрополя и из Архангельска. Напротив, на юге страны, в Ставрополе, выше частота недостаточности витамина D при сравнении с заметно более северными Москвой и Архангельском.

Поскольку более чем в 40% случаев нам не удалось сохранить удовлетворительную обеспеченность витамином D в конце профилактического курса, мы проанализировали, по каким параметрам пациенты с дефицитом и недостаточностью витамина D отличаются от детей с удовлетворительной обеспеченностью (табл. 2).

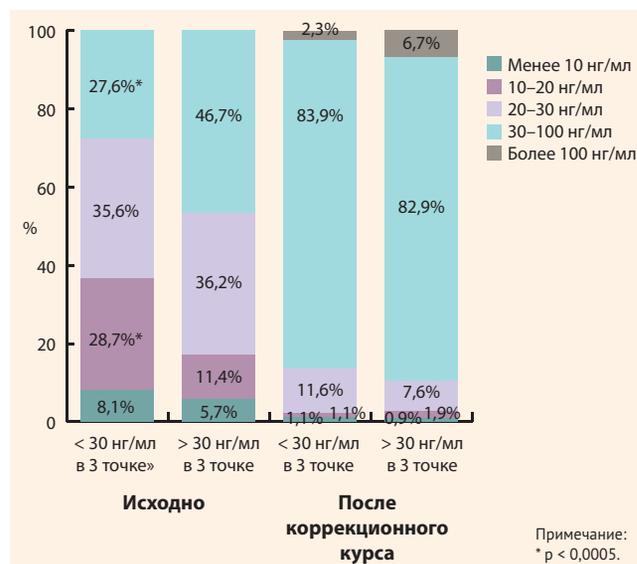
Анализ представленных в табл. 2 данных позволяет выявить важные закономерности. Дети с дефицитом и недостаточностью витамина D в третьей точке исследования исходно (на старте исследования) и после коррекционного курса (во второй точке исследования) имели более низкие уровни 25(OH)D. Эти дети были старше, имели несколько большую массу тела, и, хотя среднесуточная профилактическая доза холекальциферола не отличалась в этих двух группах, доза, пересчитанная на кг массы тела, у детей с неудовлетворительным статусом витамина была статистически значимо ниже. В группе детей с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл была на 17,3% меньше длительность приема препаратов холекальциферола (рис. 5).

В табл. 2 показано, что, действительно, большая часть пациентов, имеющих по окончании исследования уровень 25(OH)D ниже 30 нг/мл, содержали медиану кальцидиола ниже и в исходной точке, и после коррекционного курса, чем группа детей с удовлетворительным статусом витамина D в конце исследования. Однако рис. 6 наглядно демонстрирует, что достоверные различия по структуре обеспеченности витамином D присутствуют только при сравнении этих групп в начале наблюдения, до назначения препаратов холекальциферола.

Исходно нормальная обеспеченность витамином D выявлена лишь у 24 (27,6%) пациентов с гиповитаминозом D и у 49 (46,7%) – с уровнем выше 30 нг/мл в третьей точке исследования ($p < 0,0005$), а дефицит определялся у 32 (36,8%) и 18 (17,1%) соответственно ($p < 0,001$). Очевидно, что это может свидетельствовать как о наличии генетических особенностей обмена витамина D, так и об исходно существующих у части детей факторах риска, сохранение которых обуславливает недостаточную эффективность профилактического приема препаратов холекальциферола. Медиана 25(OH)D во второй точке исследования (по итогам курса коррекции) была достоверно выше у пациентов с удовлетворительной обеспеченностью в третьей точке ($p = 0,03$), несмотря на примерно одинаковый прирост уровня 25(OH)D в рамках коррекционного курса.

В ранее опубликованных работах показано, что у детей раннего возраста профилактической является доза холекальциферола, не превышающая 150 МЕ/кг массы тела, исходя из этого расчета рекомендованы профилактиче-

● **Рисунок 6.** Сравнительный анализ удовлетворительно и неудовлетворительно обеспеченных витамином D детей по структуре обеспеченности в 1-й и во 2-й точке исследования
● **Figure 6.** Comparative analysis of children satisfactorily and unsatisfactorily supplied with vitamin D in the 1st and 2nd points of the study



ские дозы у детей, начиная со второго полугодия до конца третьего года жизни в Национальной программе [14, 34].

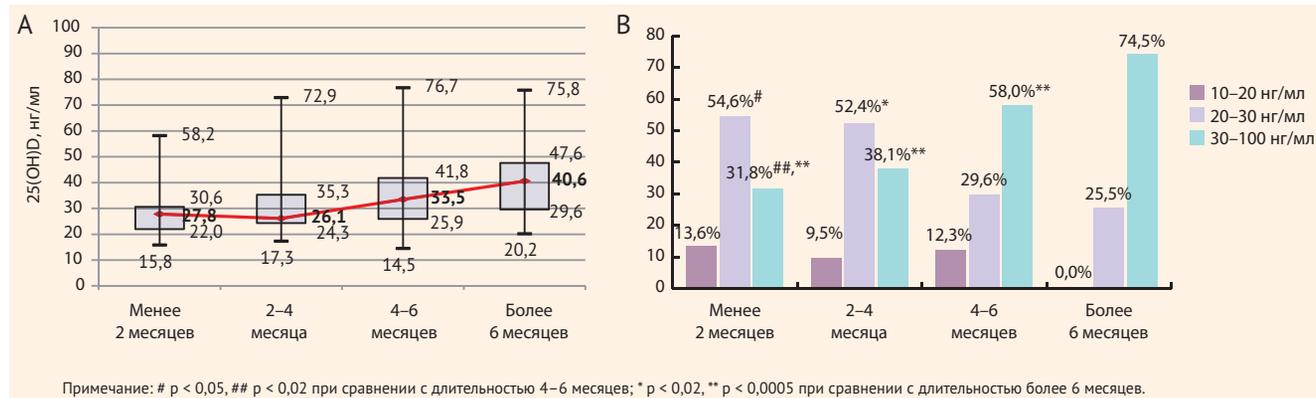
Нами детально проанализированы суточные дозы холекальциферола у детей, достигших и не достигших удовлетворительного статуса витамина D по итогам

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным статусом витамина D в конце профилактического курса

● **Table 2.** Comparative characteristics of patients with satisfactory and unsatisfactory vitamin D status at the end of prophylactic course

Признак		Уровень 25(OH)D после профилактического курса		P
		менее 30 нг/мл, n = 87	более 30 нг/мл, n = 105	
Пол (М / Д)		45/42	53/52	-
Средний возраст в начале исследования, мес.		19,7 ± 1,1	15,4 ± 1,0	0,002
Возрастной интервал	1 месяц – 1 год	21 (24,1%)	44 (41,9%)	0,001
	1–2 года	28 (32,2%)	32 (30,5%)	> 0,05
	2–3 года	37 (42,5%)	30 (28,6%)	0,01
Масса тела исходная, кг		11,4 ± 0,3	10,2 ± 0,3	0,01
Прирост массы тела от начала исследования, кг		1,1 (0,8–1,7)	1,1 (0,95–1,4)	0,7
Исходный уровень 25(OH)D, нг/мл		23,6 (15,8–31,5)	28,7 (21,2–38,4)	0,0001
Коррекционная доза, МЕ/сут		2593 ± 144,6	2122,6 ± 115,9	0,01
Коррекционная доза, МЕ/кг/сут		200,5 (142,9–306,1)	185,2 (123,5–267,9)	0,26
Уровень 25(OH)D после курса коррекции (вторая точка исследования), нг/мл		47,4 (38,7–62,7)	56,0 (37,5–71,4)	0,03
Δ между 1-й и 2-й точками исследования, нг/мл		21,9 (7,1–36,2)	20,9 (6,6–43,1)	0,5
Профилактическая суточная доза, МЕ/сут		1058,1 ± 25,4	1086,9 ± 26,4	0,7
Профилактическая суточная доза на кг массы тела, МЕ/кг/сут		83,0 (74,9–100,5)	97,6 (74,0–132,7)	0,007
Длительность профилактического курса, дни		124,9 (75,4–153,0)	151,0 (125,0–194,0)	0,00001
Уровень 25(OH)D после профилактического курса (третья точка исследования), нг/мл		24,7 (20,8–27,1)	41,6 (35,5–48,1)	0,000001
Δ между 1 и 3 точками исследования, нг/мл		1,6 (-7,0–6,4)	12,3 (2,5–23,1)	0,000001

- **Рисунок 7.** Уровень 25(OH)D (А) и структура обеспеченности витамином D (Б) детей раннего возраста в зависимости от длительности профилактического курса
- **Figure 7.** 25(OH)D level (A) and structure of vitamin D availability (B) in infants, depending on the duration of the prophylactic course



исследования. Среди детей, имевших уровень 25(OH)D более 30 нг/мл в третьей точке исследования, у 62 (59,0%) эффективным было применение препаратов витамина D по 50–100 МЕ/кг массы и у 42 (41,0%) детей – в дозе 100–150 МЕ/сут, а в группе пациентов с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл в конце исследования доза от 50 до 100 МЕ/кг использовалась у 69 (79,3%), а дозировка 100–150 МЕ/кг – лишь у 18 (20,7%) детей ($p < 0,0005$).

Важнейшим фактором, влияющим на обеспеченность витамином D в раннем возрасте, является длительность приема препаратов холекальциферола [32, 33]. Длительность приема препаратов холекальциферола у детей в Архангельске составляла 21,9 (20,4–26,9) недель, в Москве – 25,6 (23,4–29,0) недель, что достоверно выше, чем в Ставрополе – 12,1 (7,6–14,0) недель ($p < 0,00001$). Миф о достаточном уровне естественной инсоляции для синтеза витамина D на юге России в очередной раз играет отрицательную роль, снижая комплаентность пациентов и их родителей к постоянной фармакопрофилактике гиповитаминоза D.

На рис. 7 представлен сравнительный анализ показателей кальцидиола и структура обеспеченности витамином D у детей, получавших профилактическую дозу холекальциферола менее 2 месяцев, от 2 до 4 месяцев, от 4 до 6 месяцев и в течение 6 месяцев и более. При анализе представленных данных очевидно, что обеспеченность витамином D прогрессивно улучшается по мере увеличения длительности применения препаратов холекальциферола. Лишь среди получавших препараты холекальциферола на протяжении 6 месяцев и более не отмечалось детей с дефицитом витамина D, в остальных группах от 9,5% до 13,6% детей имели показатели 25(OH)D менее 20 нг/мл. При длительности профилактического курса менее 2 месяцев удовлетворительная обеспеченность витамином D выявлена лишь у 7 (31,8%) детей, при длительности от 2 до 4 месяцев – у 16 (38,1%), при курсе от 4 до 6 месяцев – у 47 (58,0%), а при длительности более 6 месяцев – у 35 (74,5%) детей (при сравнении курсов различной продолжительности с длительностью более 6 месяцев, $p < 0,0005$). Превалирование в структуре детей с нормальной обеспеченностью витамином D наступало лишь при использова-

нии холекальциферола на протяжении более чем 4 месяцев. У детей раннего возраста выявлена достоверная корреляция между длительностью профилактического приема и уровнем кальцидиола сыворотки ($r = 0,32$, $p = 0,00001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя результаты проведенной работы, можно констатировать безопасность длительного непрерывного профилактического приема препаратов холекальциферола, поскольку ни у одного из лабораторно обследованных нами детей не было зафиксировано потенциально опасного уровня 25(OH)D, превосходящего 100 нг/мл.

Использованная нами и рекомендованная с 2018 г. в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» профилактическая дозировка 1000 МЕ/сут водного раствора холекальциферола была эффективна у большинства соблюдавших комплаенс детей. При расчете профилактических доз более высокая результативность достигается при назначении препаратов холекальциферола в диапазоне среднесуточной дозировки от 100 до 150 МЕ/кг массы тела.

Группу риска по недостаточной результативности профилактического приема препаратов холекальциферола составляют дети с исходно низким уровнем 25(OH)D, даже после успешной коррекции лечебными дозами витамина D, а также дети, чьи родители самостоятельно прерывают курс и прекращают давать ребенку препараты холекальциферола.

Ликвидация дефицита и профилактика недостаточности витамина D наиболее действенна при его пролонгированном использовании, что в нашем исследовании соответствовало приему на протяжении 6 месяцев и более, что отражает взгляды большинства зарубежных и отечественных витаминологов о необходимости круглогодичного приема препаратов холекальциферола детьми и подростками, проживающими на территории Российской Федерации. 

Поступила / Received 28.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2020
Принята в печать / Accepted 18.06.2020

Список литературы

- Boullata J.I. A rational approach to vitamin D supplementation. *Nutrition*. 2012;28(11–12):1204–1205. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.002.
- Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M. et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
- Gallo S., Comeau K., Vanstone C., Agellon S., Sharma A., Jones G. et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(17):1785–1792. doi: 10.1001/jama.2013.3404.
- 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;101:394e415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
- Brustad M., Meyer H.E. Vitamin D – how much is enough, and is more better for your Health? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(7):726–728. doi: 10.4045/tidsskr.13.1513.
- Cashman K.D., Dowling K.G., Škrábková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120875.
- Haq A., Wimalawansa S.J., Pludowski P., Anouti F.A. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:4–11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021.
- Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4048–4052. doi: 10.26355/eur-rev_202004_20876.
- Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
- Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
- Saggese G., Vierucci F., Prodam F., Cardinale F., Cetin I., Chiappini E. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44:51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.
- Rusińska A., Pludowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Громова О.А., Курьянинова В.А. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(5):66–73. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-66-73.
- Баранов А.А., Тугельян В.А., Мошетова Л.К. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
- El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H., Maalouf J., Salamoun M., Khalife H. et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):405–412. doi: 10.1210/jc.2005-1436.
- Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith T.J. et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 years: a randomized, controlled, dose response trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1310–1317. doi: 10.3945/ajcn.116.136697.
- Mazahery H., von Hurst P.R. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients*. 2015;7(7):5111–5142. doi: 10.3390/nu7075111.
- Whiting S.J., Bonjour J.P., Payen F.D., Rousseau V. Moderate amounts of vitamin D3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin D from low baseline levels in adults: a systematic review. *Nutrients*. 2015;7(4):2311–2323. doi: 10.3390/nu7042311.
- Zittermann A., Ernst J.B., Gummert J.F., Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2014;53:367–374. doi: 10.1007/s00394-013-0634-3.
- Laing E.M., Lewis R.D. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited. *Front Horm Res*. 2018;50:42–65. doi: 10.1159/000486065.
- Grossman Z., Hadjipanayis A., Strits T., Del Torso S., Mercier J.C., Valiulis A., Shamir R. Vitamin D in European children statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017;176:829–831. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2.
- Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in adolescents: a systematic review and narrative synthesis of available recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.025.
- Farrar M.D., Mughal M.Z., Adams J.E., Wilkinson J., Berry J.L., Edwards L. et al. Sun exposure behavior, seasonal vitamin D deficiency, and relationship to bone health in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3105–3113. doi: 10.1210/jc.2016-1559.
- Didriksen A., Grimnes G., Hutchingson M.S., Kjærgaard M., Svartberg J., Joakimsen R.M., Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):559–567. doi: 10.1530/EJE-13-0235.
- Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.) *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington: National Academies Press (US); 2011. 1133 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
- Ni Chaoimh C., McCarthy E.K., Hourihane J.O., Kenny L.C., Irvine A.D., Murray D.M., Kiely M.E. Low vitamin D deficiency in Irish toddlers despite northerly latitude and a high prevalence of inadequate intakes. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):783–794. doi: 10.1007/s00394-016-1368-9.
- Schleicher R.L., Sternberg M.R., Looker A.C., Yetley E.A., Lacher D.A., Sempos C.T. et al. National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *J Nutr*. 2016;146(5):1051–1061. doi: 10.3945/jn.115.227728.
- 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.
- Rajakumar K., Fernstrom J.D., Holick M.F., Janosky J.E., Greenspan S.L. Vitamin D status and response to vitamin D3 in obese vs. non-obese African American children. *Obesity*. 2008;16(1):90–95. doi: 10.1038/oby.2007.23.
- Cediel G., Corvalán C., López de Romaña D., Mericq V., Uauy R. Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160076. doi: 10.1542/peds.2016-0076.
- Saintonge S., Bang H., Gerber L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*. 2009;123(3):797–803. doi: 10.1542/peds.2008-1195.
- Климов Л.Я., Захарова И.Н., Мальцев С.В., Малявская С.И., Ягупова А.В., Долбня С.В. и др. Динамика кальцидиола у детей грудного возраста в зависимости от дозы и длительности приема препаратов холекальциферола. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(3):325–329. doi: 10.14300/mnnc.2017.12084.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Громова О.А., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Касьянова А.Н. и др. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2016;4(86–93). Режим доступа: <https://pediatria.orscience.ru/upload/iblock/491/491493858ee69214d1354afce0f1154.pdf>.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н. и др. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия*. 2016;95(6):62–70. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4768.pdf.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимой патологии. *Практическая медицина*. 2017;5(106):4–10. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/metabolity-vitamina-d-rol-v-diagnostike-i-terapii-vitamin-d-zavisimoi-patologii/>
- Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 216 с.

References

- Boullata J.I. A rational approach to vitamin D supplementation. *Nutrition*. 2012;28(11–12):1204–1205. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.002.
- Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M. et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
- Gallo S., Comeau K., Vanstone C., Agellon S., Sharma A., Jones G. et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(17):1785–1792. doi: 10.1001/jama.2013.3404.
- 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;101:394e415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
- Brustad M., Meyer H.E. Vitamin D – how much is enough, and is more better for your Health? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(7):726–728. doi: 10.4045/tidsskr.13.1513.
- Cashman K.D., Dowling K.G., Škrábková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120875.
- Haq A., Wimalawansa S.J., Pludowski P., Anouti F.A. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:4–11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021.
- Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4048–4052. doi: 10.26355/eur-rev_202004_20876.
- Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
- Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
- Saggese G., Vierucci F., Prodam F., Cardinale F., Cetin I., Chiappini E. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44:51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.
- Rusińska A., Pludowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Громова О.А., Курьянинова В.А. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(5):66–73. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-66-73.
- Баранов А.А., Тугельян В.А., Мошетова Л.К. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
- El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H., Maalouf J., Salamoun M., Khalife H. et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):405–412. doi: 10.1210/jc.2005-1436.
- Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith T.J. et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 years: a randomized, controlled, dose response trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1310–1317. doi: 10.3945/ajcn.116.136697.
- Mazahery H., von Hurst P.R. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients*. 2015;7(7):5111–5142. doi: 10.3390/nu7075111.
- Whiting S.J., Bonjour J.P., Payen F.D., Rousseau V. Moderate amounts of vitamin D3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin D from low baseline levels in adults: a systematic review. *Nutrients*. 2015;7(4):2311–2323. doi: 10.3390/nu7042311.
- Zittermann A., Ernst J.B., Gummert J.F., Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2014;53:367–374. doi: 10.1007/s00394-013-0634-3.
- Laing E.M., Lewis R.D. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited. *Front Horm Res*. 2018;50:42–65. doi: 10.1159/000486065.
- Grossman Z., Hadjipanayis A., Strits T., Del Torso S., Mercier J.C., Valiulis A., Shamir R. Vitamin D in European children statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017;176:829–831. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2.
- Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in adolescents: a systematic review and narrative synthesis of available recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.025.
- Farrar M.D., Mughal M.Z., Adams J.E., Wilkinson J., Berry J.L., Edwards L. et al. Sun exposure behavior, seasonal vitamin D deficiency, and relationship to bone health in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3105–3113. doi: 10.1210/jc.2016-1559.
- Didriksen A., Grimnes G., Hutchingson M.S., Kjærgaard M., Svartberg J., Joakimsen R.M., Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):559–567. doi: 10.1530/EJE-13-0235.
- Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.) *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington: National Academies Press (US); 2011. 1133 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
- Ni Chaoimh C., McCarthy E.K., Hourihane J.O., Kenny L.C., Irvine A.D., Murray D.M., Kiely M.E. Low vitamin D deficiency in Irish toddlers despite northerly latitude and a high prevalence of inadequate intakes. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):783–794. doi: 10.1007/s00394-016-1368-9.
- Schleicher R.L., Sternberg M.R., Looker A.C., Yetley E.A., Lacher D.A., Sempos C.T. et al. National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *J Nutr*. 2016;146(5):1051–1061. doi: 10.3945/jn.115.227728.
- 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.
- Rajakumar K., Fernstrom J.D., Holick M.F., Janosky J.E., Greenspan S.L. Vitamin D status and response to vitamin D3 in obese vs. non-obese African American children. *Obesity*. 2008;16(1):90–95. doi: 10.1038/oby.2007.23.
- Cediel G., Corvalán C., López de Romaña D., Mericq V., Uauy R. Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160076. doi: 10.1542/peds.2016-0076.
- Saintonge S., Bang H., Gerber L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*. 2009;123(3):797–803. doi: 10.1542/peds.2008-1195.
- Климов Л.Я., Захарова И.Н., Мальцев С.В., Малявская С.И., Ягупова А.В., Долбня С.В. и др. Динамика кальцидиола у детей грудного возраста в зависимости от дозы и длительности приема препаратов холекальциферола. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(3):325–329. doi: 10.14300/mnnc.2017.12084.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Громова О.А., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Касьянова А.Н. и др. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2016;4(86–93). Режим доступа: <https://pediatria.orscience.ru/upload/iblock/491/491493858ee69214d1354afce0f1154.pdf>.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н. и др. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия*. 2016;95(6):62–70. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4768.pdf.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимой патологии. *Практическая медицина*. 2017;5(106):4–10. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/metabolity-vitamina-d-rol-v-diagnostike-i-terapii-vitamin-d-zavisimoi-patologii/>
- Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 216 с.

6. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
7. Haq A., Wimalawansa S.J., Pludowski P., Anouti F.A. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:4–11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021.
8. Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4048–4052. doi: 10.26355/eurrev.202004.20876.
9. Berry DJ., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
10. Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
11. Saggese G., Vierucci F., Prodam F., Cardinale F., Cetin I., Chiappini E. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44:51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.
12. Rusińska A., Ptudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the Polish society of pediatric Endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
13. Zaharova I.N., Klimov L.Ya., Maltsev S.V., Malyavskaya S.I., Gromova O.A., Kuryaninova V.A. et al. Prophylaxis and correction of vitamin D deficiency in early childhood: efficiency and safety balance. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = PEDIATRIA. Journal named after G.N. Speransky.* 2017;96(5):66–73. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-66-73.
14. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Moscow: Pediatrician; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
15. El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H., Maalouf J., Salamoun M., Khalife H. et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):405–412. doi: 10.1210/jc.2005-1436.
16. Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith T.J. et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 years: a randomized, controlled, dose response trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1310–1317. doi: 10.3945/ajcn.116.136697.
17. Mazahery H., von Hurst P.R. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients.* 2015;7(7):5111–5142. doi: 10.3390/nu7075111.
18. Whiting S.J., Bonjour J.P., Payen F.D., Rousseau B. Moderate amounts of vitamin D3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin D from low baseline levels in adults: a systematic review. *Nutrients.* 2015;7(4):2311–2323. doi: 10.3390/nu7042311.
19. Zittermann A., Ernst J.B., Gummert J.F., Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53:367–374. doi: 10.1007/s00394-013-0634-3.
20. Laing E.M., Lewis R.D. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited. *Front Horm Res.* 2018;50:42–65. doi: 10.1159/000486065.
21. Grossman Z., Hadjipanayis A., Stiris T., Del Torso S., Mercier J.C., Valiulis A., Shamir R. Vitamin D in European children statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176:829–831. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2.
22. Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in adolescents: a systematic review and narrative synthesis of available recommendations. *J Adolesc Health.* 2020;66(4):388–407. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.025.
23. Farrar M.D., Mughal M.Z., Adams J.E., Wilkinson J., Berry J.L., Edwards L. et al. Sun exposure behavior, seasonal vitamin D deficiency, and relationship to bone health in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3105–3113. doi: 10.1210/ajc.2016-1559.
24. Didriksen A., Grimnes G., Hutchinson M.S., Kjærgaard M., Svartberg J., Joakimsen R.M., Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):559–567. doi: 10.1530/EJE-13-0233.
25. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.) *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium.* Washington: National Academies Press (US); 2011. 1133 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
26. Ni Chaoimh C., McCarthy E.K., Hourihane J.O., Kenny L.C., Irvine A.D., Murray D.M., Kiely M.E. Low vitamin D deficiency in Irish toddlers despite northerly latitude and a high prevalence of inadequate intakes. *Eur J Nutr.* 2018;57(2):783–794. doi: 10.1007/s00394-016-1368-9.
27. Schleicher R.L., Sternberg M.R., Looker A.C., Yetley E.A., Lacher D.A., Sempos C.T. et al. National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *J Nutr.* 2016;146(5):1051–1061. doi: 10.3945/jn.115.227728.
28. 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.
29. Rajakumar K., Fernstrom J.D., Holick M.F., Janosky J.E., Greenspan S.L. Vitamin D status and response to vitamin D3 in obese vs. non-obese African American children. *Obesity.* 2008;16(1):90–95. doi: 10.1038/oby.2007.23.
30. Cedieli G., Corvalán C., López de Romaña D., Mericq V., Uauy R. Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance. *Pediatrics.* 2016;138(1):e20160076. doi: 10.1542/peds.2016-0076.
31. Sain tonge S., Bang H., Gerber L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics.* 2009;123(3):797–803. doi: 10.1542/peds.2008-1195.
32. Klimov L., Zakharova I., Maltsev S., Malyavskaya S., Yagupova A., Dolbnya S. et al. Changes in calcifediol concentrations in infants depending on the cholecalciferole dose and duration of therapy. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2017;12(3):325–329. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2017.12084.
33. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Gromova O.A., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Kasyanova A.N. et al. Scheme of prevention and correction of vitamin D deficiency in children of early age: the efficacy and safety of an aqueous solution of cholecalciferol. *Consilium Medicum. Pediatrics.* 2016;4(4):86–93. (In Russ.) Available at: <https://pediatraior.science.ru/upload/iblock/491/491493858eea69214d1354afce0f1154.pdf>.
34. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Kuryaninova V.A., Gromova O.A., Dolbnya S.V., Kasyanova A.N. The effectiveness of hypovitaminosis D prevention in infants: the role of feeding, dose and duration effect of cholecalciferol medications use. *Pediatriya = PEDIATRIA.* 2016;95(6):62–70. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4768.pdf.
35. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilova I.K., Gilels A.V. Vitamin D metabolites: their role in the diagnosis and therapy of vitamin-D-dependent pathology. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2017;5(106):4–10. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/metabolity-vitamina-d-rol-v-diagnostike-i-terapii-vitamin-d-zavisimoy-patologii>.
36. Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance.* 3rd ed. Wiley-Blackwell; 2009.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой 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-irmar@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

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

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

Мальцев Станислав Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры 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; e-mail: maltc@mail.ru

Малявская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, проректор по научно-инновационной работе, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, Россия, Архангельск, пр-т Трицкий, д. 51; e-mail: malyavskaya@yandex.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com

Цуцаева Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Соловьёва Екатерина Александровна, аспирант кафедры 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; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Голышева Елена Владимировна, врач-ординатор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельская областная детская больница имени П.Г. Выжлевецова»; 163045, Россия, Архангельск, пр-т Ломоносова, д. 292; e-mail: elena.arh.ru@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: annadiatlova@mail.ru

Альхимиди Али Арран, 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; e-mail: alialhmid@outlook.sa

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

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@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

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

Victoriya A. Kuryaninova, 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

Stanislav V. Maltsev, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, professor of the Department of 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: maltc@mail.ru

Svetlana I. Malyavskaya, Dr. of Sci. (Med), Professor, Pro-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Northern State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 51, Troitskiy ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: malyavskaya@yandex.ru

Anastasia V. Yagupova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor 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; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com

Anna N. Tsutsaeva, 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

Ekaterina A. Soloveva, Associate Professor of the Department of 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Elena V. Golysheva, Resident, State Budgetary Institution of Health Care of the Arkhangelsk Region "Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhlevtsov"; 292, Lomonosov ave., Arkhangelsk, 163045, Russia; e-mail: elena.arh.ru@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: annadiatlova@mail.ru

Alkhimidi Ali Arran, Postgraduate Student 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; e-mail: alialhmid@outlook.sa

Shamil O. Kipkeev, 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

Вакцинопрофилактика ветряной оспы: актуальность проблемы

С.В. Николаева^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3880-8112, e-mail: nikolaeva008@list.ru

О.О. Погорелова¹, e-mail: vickdok@rambler.ru

Ю.Н. Хлыповка¹, ORCID: 0000-0003-4821-676X, e-mail: ve-stu@mail.ru

А.В. Горелов^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Ветряная оспа – острая вирусная инфекция, которая представляет серьезную проблему для здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 4,2 млн тяжелых форм болезни, требующих госпитализации, и 4200 смертей. Возбудителем ВО является ДНК-содержащий вирус герпеса 3-го типа – *Varicella-zoster*. Первые симптомы болезни появляются после инкубационного периода, длящегося от 10 до 21 дня, и проявляются лихорадкой, недомоганием и появлением характерной сыпи в виде мелких пузырьков с прозрачным содержимым на коже и слизистых оболочках. Пузырьки постепенно покрываются корочкой, которая исчезает в течение 7–10 дней. Ветряная оспа чаще протекает в легкой и среднетяжелой форме, однако возможно развитие тяжелых форм, атипичного течения, осложнений (наиболее часто у детей регистрируются бактериальные инфекции кожи и поражения нервной системы (чаще – ветряночные энцефалиты), а у взрослых – пневмонии). Наиболее эффективный и научно обоснованный метод управления инфекцией – вакцинопрофилактика, и ветряная оспа в настоящее время относится именно к таким инфекциям. Применяемые в настоящее время вакцины против ветряной оспы были разработаны в середине 70-х годов XX в., использовались в отдельных странах с середины 80-х гг., а с начала 90-х начали применяться в рутинных программах иммунизации ведущих стран мира. За прошедшее время доказана их безопасность и иммуногенность, а также высокая эффективность плановой вакцинопрофилактики ветряной оспы как у здоровых лиц, так и у лиц группы высокого риска. Накопленный опыт позволяет говорить о способности вакцины при массовой иммунизации приводить к снижению числа случаев заболевания, частоты госпитализации и смертности.

Ключевые слова: ветряная оспа, вакцинопрофилактика, дети, осложнения ветряной оспы, снижение заболеваемости

Для цитирования: Николаева С.В., Погорелова О.О., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: актуальность проблемы. *Медицинский совет*. 2020;(10):28–33. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-28-33.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaccinal prevention of chickenpox: relevance of the problem

Svetlana V. Nikolaeva^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3880-8112, e-mail: nikolaeva008@list.ru

Olga O. Pogorelova¹, e-mail: vickdok@rambler.ru

Yuliya N. Khlypovka¹, ORCID: 0000-0003-4821-676X, e-mail: ve-stu@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Chickenpox is an acute viral infection which is a serious public health problem. According to the World Health Organization, there are 4,2 million severe forms of disease requiring hospitalization and 4,200 deaths annually. The CP cause is DNA-containing herpesvirus 3, *Varicella-zoster*. The first symptoms of the disease appear after the incubation period, which lasts from 10 to 21 days, and are manifested by fever, malaise and the appearance of a characteristic rash in the form of small vesicles with transparent content on the skin and mucous membranes. The vesicles are progressively covered with crust, which disappears within 7–10 days. Chicken pox is more frequent in the mild and moderate form, but it may develop severe forms, atypical course, complications (most often bacterial skin infections and lesions of the nervous system are registered in children (more often – chicken encephalitis), and in adults - pneumonia). Vaccinal prevention is the most effective and scientifically proven method of infection control, and chickenpox currently belongs to such infections. The currently used chickenpox vaccines were developed in the mid 1970s, used in some countries from the mid 1980s, and from the early 1990s began to be used in routine immunization programmes in leading countries. Since then, their safety and immunogenicity as well as high efficiency of routine chickenpox vaccine prevention in both healthy and high-risk individuals have been proved. Accumulated experience has shown that a vaccine can reduce the number of cases and the frequency of hospitalizations and deaths when mass immunization is carried out.

Keywords: chickenpox, vaccinal prevention, children, complications of chickenpox, morbidity reduction

For citation: Nikolayeva S.V., Pogorelova O.O., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Vaccinal prevention of chickenpox: relevance of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):28–33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-28-33.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ветряная оспа (ВО) – острая вирусная инфекция, которая представляет серьезную проблему для здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 4,2 млн тяжелых форм болезни, требующих госпитализации, и 4200 смертей [1]. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость сохраняется на стабильно высоком уровне – среднемноголетняя заболеваемость составляет 560,96 человека. В 2018 г. зарегистрировано более 838 тыс. случаев; два случая ВО (один из них – у ребенка) закончились летальным исходом. Основной контингент заболевших ВО – дети (в 2018 г. их было 94,4% среди всех заболевших), причем более чем в половине (56,2%) всех случаев болезнь развивается у детей в возрасте 3–6 лет. Экономический ущерб от заболеваний ВО оценивается в 11 млрд руб. в год¹ [2, 3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

Возбудителем ВО является ДНК-содержащий вирус герпеса 3-го типа – *Varicella-zoster*. Первые симптомы болезни появляются после инкубационного периода, длящегося от 10 до 21 дня, и проявляются лихорадкой, недомоганием и появлением характерной сыпи в виде мелких пузырьков с прозрачным содержимым на коже и слизистых оболочках. Пузырьки постепенно покрываются корочкой, которая исчезает в течение 7–10 дней. В большинстве случаев болезнь протекает в легких и среднетяжелых формах и заканчивается клиническим выздоровлением. Вместе с тем могут развиваться атипичные формы ВО (генерализованная (висцеральная), геморрагическая, гангренозная, пустулезная, буллезная), которые протекают крайне тяжело и нередко заканчиваются летально.

ОСЛОЖНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ

ВО традиционно принимают за относительно легко протекающую инфекцию, однако она может стать причиной серьезных осложнений (вторичных бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки, пневмонии, сепсиса, нейроинфекций (энцефалита, менингита). При этом у взрослых чаще всего развиваются пневмонии, а у детей – бактериальные инфекции кожи и поражения нервной системы (чаще – ветряночные энцефалиты) [4–6]. По последним данным, среди госпитализированных детей поражения нервной системы при ВО развиваются в 43% случаев [7], при этом поражение нервной системы не зависит от тяжести течения ВО [8].

Ветряночный энцефалит является одним из самых тяжелых осложнений ВО. Частота его развития, по данным литературы, составляет около 1% среди всех больных с ВО. Ветряночный энцефалит относится к вторичным инфекционно-аллергическим поражениям ЦНС.

Данное осложнение чаще наблюдается у мальчиков в возрасте 3–8 лет, возникает на 4–6-е сутки от появления сыпи. Характерно повышение температуры тела до фебрильной, появление общемозговых симптомов (головной боли, рвоты), возможно кратковременное нарушение сознания и развитие менингеального синдрома. При мозжечковой форме энцефалита (развивается в подавляющем большинстве случаев) отмечается нарушение походки, дизартрия, атаксия. Клиническая симптоматика регрессирует в течение 2–3 недель, неврологические нарушения носят обратимый характер. При церебральной форме энцефалита (встречается у 16,4% больных) развиваются генерализованные тонико-клонические судороги, возможен исход в эпилепсию в 60% случаев² [9–13].

Особую тревогу вызывает опасность заражения ВО пожилых людей, людей с ослабленным иммунитетом, новорожденных, беременных женщин. ВО у беременных может приводить к серьезным осложнениям: пневмонии у матери, синдрому врожденной ВО и ВО у новорожденных. Пневмония при ВО у матери встречается приблизительно у 10–20% беременных женщин, первично инфицированных ВО [14]. Риск развития пневмонии возрастает после 28 недель беременности и после родов. Заболеваемость и смертность среди беременных женщин от ВО выше (до 50%), чем среди взрослого населения (до 11%) [15]. Синдром врожденной ВО (фетальный ветряночный синдром) возникает в тех случаях, когда инфицирование произошло в первые 20 недель беременности. Этот синдром может привести к развитию патологии плода, а у новорожденных может проявляться поражениями кожи, гипоплазией конечностей, пороками развития центральной нервной системы и поражениями глаз. Встречается у 1–2% детей, чьи матери перенесли ВО в первые 20 недель беременности. Смертность таких детей составляет примерно 30% в первые несколько месяцев жизни. Неонатальная ВО может возникнуть в первые 10–12 дней жизни новорожденного в результате материнской инфекции на поздних сроках беременности, причем наиболее тяжело инфекция протекает у детей, матери которых заболели в последние 5 дней беременности или в первые 2 дня после родов. Риск смертности от ВО новорожденных выше у недоношенных младенцев [14]. Таким образом, ВО далеко не столь безобидная болезнь, как об этом принято думать.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

Наиболее эффективный и научно обоснованный метод управления инфекцией – вакцинопрофилактика, и ВО в настоящее время относится к именно к таким инфекциям – вакциноуправляемым. В 1971 г. в Японии из жидкости везикул у трехлетнего мальчика по имени Ока с типичными проявлениями ветряной оспы был выделен

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. 254 с.

² Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания помощи детям больным ветряной оспой. 2015. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/34a0605d-16f6-4127-b4d3-676dd0f17dd7.pdf>.

штамм, названный впоследствии Ока. На основе этого штамма в 1974 г. профессором М. Такахаши из Института Бикен (Япония) была разработана первая в мире живая аттенуированная вакцина. Ранние исследования на здоровых детях в Японии показали, что вакцина безопасна и дает сильный, устойчивый иммунитет [16, 17]. В настоящее время во всем мире в вакцинах против ВО, рекомендуемых ВОЗ, используется штамм Ока.

За прошедшее с момента создания время вакцина из штамма Ока была подробно изучена, накоплен обширный клинический опыт ее применения, доказавший безопасность, иммуногенность и высокую эффективность как у здоровых лиц, так и у лиц группы высокого риска. За период с 2004 по 2007 г. предприятием по производству вакцины против ВО (Япония) было выпущено и реализовано во всем мире более 4,5 млн доз вакцины, за этот период было зафиксировано всего 38 случаев развития побочных реакций различной степени тяжести с преобладанием реакций в легкой форме [18]. В странах, которые ввели плановую вакцинацию против ВО с использованием однодозовой схемы, произошло значительное снижение заболеваемости, тяжелых форм и смертности от этой инфекции. Так, до программы плановой вакцинации против ВО в США ежегодно заболевало около 4 млн человек, что приводило к 10 000 госпитализаций и 100 смертельным случаям ежегодно. С начала старта программы охват прививок вырос с 25,8% в 1997 г. до 87,9% в 2005 г. [19], а заболеваемость ВО в 2005 г. снизилась на 90%, число госпитализаций – на 88%, а смертность – более чем на 65% [20–23]. Активное наблюдение в двух регионах США (Калифорнии и Пенсильвании) показало, что заболеваемость ВО снизилась на 89,8% и 90,4% в 2005 г. по сравнению с показателями 1995 г. при охвате вакцинацией в этих регионах 92 и 94% соответственно. Снижение заболеваемости было отмечено во всех возрастных группах, причем наибольшее сокращение наблюдалось у детей в возрасте до 10 лет [23]. В Канаде программа вакцинации против ВО была рекомендована в 1999 г., и уже через 1–2 года после начала программы отмечалось снижение количества госпитализированных на 81–88% [24]. В Германии национальная программа вакцинации против ВО была внедрена в 2004 г., уже через год (в 2005 г.) произошло снижение заболеваемости ВО на 55%, а через 5 лет (в 2009 г.) – на 82% [25]. Влияние программы вакцинации против ВО на заболеваемость, число госпитализаций и осложнений было также описано в Италии (программа вакцинации начата с 2003 г.), Австралии (с 2001 г.), Тайване (с 2000 г.), Уругвае (с 1999 г.) [26–29]. Со времени вакцинации в странах, где введена программа с однодозовой схемой, не было зарегистрировано увеличения частоты осложнений, госпитализаций или случаев смерти.

Однако, несмотря на высокие показатели вакцинации, эффективность однократного введения вакцины против ВО в среднем составляла приблизительно 80–85%, что было недостаточно для предотвращения возникновения «прорывной» ВО у иммунизированных

детей или продолжающихся вспышек ВО (пусть и протекающих в легкой форме) в школах и детских садах [30–32]. Это привело к тому, что в 2006 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) утвердил двухдозовую схему введения вакцины против ВО для детей в США [33], которая обеспечивает защиту от инфекции гораздо лучше. Так, использование двухдозовой схемы вакцинации предотвращало развитие ВО на треть лучше однодозовой (94,9% против 65,4%), а в отношении предотвращения ВО тяжелой и средней тяжести – на 10% (99,5% против 90,7%) [34]. В одном из регионов Испании, где с самого начала для детей была введена двухдозовая схема вакцинации против ВО, при высоком охвате вакцинации в течение 5 лет произошло снижение заболеваемости у детей на 98,5% и госпитализаций – на 88% [35]. Двухкратное введение вакцины привело к дополнительному снижению заболеваемости ВО в США: с 25,4 случая на 100 000 населения в 2005–2006 гг. до 3,9 случая на 100 000 населения в 2013–2014 гг. [36]. В Бразилии при сравнении периодов до и после иммунизации значительно снизился коэффициент заболеваемости: с 1,95 случая на 100 000 жителей в 2010 г. до 0,24 случая на 100 000 жителей в 2016 г. ($p < 0,05$). Число зарегистрированных случаев осложненной ВО уменьшилось после иммунизации [37]. Внедрение двухдозовой схемы вакцинации против ВО также было связано со значительным снижением числа вспышек ВО, уменьшением количества заболевших при вспышке болезни и продолжительности вспышек по сравнению с периодом, когда использовали однократное введение вакцины [21, 38]. Двухдозовая схема вакцинации против ВО позитивно влияет на уровень смертности: отмечено его снижение на 94% по сравнению с эрой предвакцинации и на 47% по сравнению с однодозовой схемой вакцинации [39].

Показана эффективность вакцинации для предотвращения заболевания ВО в очаге инфекции. Для постэкспозиционной профилактики введение в период до 96 ч после контакта дает защитный эффект до 79–100%³. Вакцина против ВО лицензирована с целью защиты от этой инфекции, и она не предназначена для профилактики опоясывающего лишая. Однако было показано, что использование вакцины может снизить частоту возникновения и тяжесть течения опоясывающего герпеса по сравнению с естественной инфекцией. Ожидается, что при широком охвате детей вакцинацией против ВО произойдет значительное снижение частоты возникновения опоясывающего герпеса в последующей жизни [22, 40–44].

В РФ в настоящее время иммунизация против ВО проводится в рамках календаря прививок по эпидемическим показаниям. В 2018 г. вакцинировано около 57 тыс. человек, что практически в 1,5 раза меньше, чем в 2017 г., – 73 720 человек. Около 40% от общего числа вакцинированных в стране детей привито в

³ Varicella and Herpes Zoster Vaccination Position Paper – June 2014. Available at: https://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_pp_varicella_herpes_zoster_june2014_references.pdf?ua=1.

г. Москве – 21 639 человек, где вакцинация против ВО введена в региональный календарь профилактических прививок и где удалось добиться снижения заболеваемости данной инфекцией⁴. В настоящее время используется вакцина Варилрикс («Глаксо Смит Кляйн») – живая аттенуированная вакцина для профилактики ВО. Представляет собой живой аттенуированный вирус *Varicella Zoster* (штамм Ока), культивированный в культуре диплоидных клеток человека MRC-5. Варилрикс отвечает всем требованиям Всемирной организации здравоохранения к производству медицинских иммунобиологических препаратов. Вакцинацию против этой инфекции рекомендуют проводить двукратно детям в возрасте 12 мес и 6 лет.

⁴ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. 254 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время убедительно доказана эффективность плановой вакцинопрофилактики ВО во многих странах. На сегодняшний день мы имеем положительный мировой опыт использования вакцины против ВО для массовой иммунизации населения, демонстрирующий резкое снижение заболеваемости этой инфекцией, частоты госпитализации и смертности. Полученные результаты, свидетельствующие о безопасности и эффективности вакцинации, анализ эффективности затрат обосновывают необходимость включения вакцинации против ВО в программы обязательной детской иммунизации (в Национальный календарь профилактических прививок).



Поступила / Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2020

Принята в печать / Accepted 25.06.2020

Список литературы

1. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(25):265–287. Available at: <https://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>.
2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Михеева И.В. Реализация программы иммунизации в Российской Федерации на современном этапе: вызовы, возможности, перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2018;(6):3–10. doi: 10.36233/0372-9311-2018-6-3-10.
3. Есакова Н.В. Ветряная оспа: современные возможности местной терапии. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(5):58–61. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrics/2018/tom-13-number-5/34549>.
4. Dulović O., Gvozdenović E., Nikolić J., Spurnić A. R., Katanić N., Kovarević-Pavićević D. Varicella complications: is it time to consider a routine varicella vaccination? *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(7):523–529. doi: 10.2298/vsp1007523d.
5. Yılmaz C., Gaksen H. Severe neurological complications of chickenpox. *Eur J Gen Med.* 2005;2(4):177–179. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf?gm05040>.
6. Скрипченко Е.Ю., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б., Иванова Г.П., Мурина Е.А., Скрипченко Н.В. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. *Педиатрия.* 2016;95(2):14–21. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4560.pdf.
7. Лобзин Ю.В. Управляемые и социально значимые инфекции: проблемы и пути решения. *Бюллетень медицинской науки.* 2019;3(15):39–43. Режим доступа: <https://bmn.asmu.ru/wp-content/uploads/2020/01/3152020.pdf#page=39>.
8. Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Евреимова С.В., Карасев А.В., Альева Л.П., Григорьева Н.И. Клинико-эпидемиологические особенности ветряной оспы на современном этапе. *Инфекционные болезни.* 2012;10(4):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18767994>.
9. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Савина М.В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. *Журнал инфектологии.* 2009;1(4):36–43. Режим доступа: <https://pdfs.semanticscholar.org/0ab4/1c2a3e867f39d8da71718fca78dca38ad278.pdf>.
10. Крамарь Л.В., Бокова З.М., Мельникова М.М., Торшхоева Л.А. Ветряночный энцефалит у детей: клинико-лабораторные характеристики. *Волгоградский научный медицинский журнал.* 2019;(1):42–45. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1580397959-bulletin-2019-1-3500.pdf>.
11. Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н., Эльканова С.Д., Рубцов Н.С. Современные клинико-лабораторные особенности ветряночных энцефалитов у детей. *Журнал инфектологии.* 2015;7(4):66–67. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4s-47-119.
12. Pahud B.A., Glaser C.A., Dekker C.L., Arvin A.M., Schmid D.S. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J Infect Dis.* 2011;203(3):316–323. doi: 10.1093/infdis/jiq066.
13. Илунина Л.М., Агишева Л.А., Бережная Ю.А., Радченко О.М. Ветряная оспа у детей. *Журнал инфектологии.* 2015;7(4):75–76. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4s-47-119.
14. Lamont R.F., Sobel J.D., Carrington D., Mazaki-Tovi S., Kusanovic J.P., Vaisbuch E., Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG.* 2011;118(10):1155–1162. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02983.x.
15. Denny J.T., Rocke Z.M., McRae V.A., Denny J.E., Fratzola C.H., Ibrar S. et al. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6. doi: 10.1177/2324709618770230.
16. Takahashi M., Otsuka T., Okuno Y., Asano Y., Yazakiet T., Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *The Lancet.* 1974;304(7892):1288–1290. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90144-5.
17. Asano Y., Suga S., Yoshikawa T., Kobayashi I., Yazaki T., Shibata M. et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics.* 1994;94(Pt 1):524–526. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7936864>.
18. Воробьева И.П., Ладыженская О.А., Вархалёва Н.А., Озерецковский Н.А., Медуницын Н.В. Вакцины для профилактики ветряной оспы. *БИОпенраты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2010;(1):12–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsiny-dlya-profilaktiki-vetryanoy-ospy>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19–35 months—United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(36):988–993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971887>.
20. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics.* 2007;120(1):221–231. doi: 10.1542/peds.2007-1089.
21. Bialek S.R., Perella D., Zhang J., Mascola L., Viner K., Jackson Ch. et al. Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1134–e1140. doi: 10.1542/peds.2013-0863.
22. Weinmann S., Chun C., Schmid D.S., Roberts M., Vandermeer M., Riedinger K. et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *J Infect Dis.* 2013;208(11):1859–1868. doi: 10.1093/infdis/jit405.
23. Guris D., Jumaan A.O., Mascola L., Watson B.M., Zhang J.X., Chaves S.S. et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites – United States, 1995–2005. *J Infect Dis.* 2008;197(2):S71–S75. doi: 10.1086/522156.
24. Tan B., Bettinger J., McConnell A., Scheifele D., Halperin S., Scott H. et al. The effect of funded varicella immunization programs on varicella-related hospitalizations in IMPACT centers, Canada, 2000–2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(9):956–963. doi: 10.1097/INF.0b013e318260cc4d.
25. Siedler A., Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill.* 2010;15(13). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20394710>.
26. Bechini A., Boccalini S., Baldo V., Cocchio S., Castiglia P., Gallo T. et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):63–71. doi: 10.4161/hv.34311.
27. Heywood A.E., Wang H., Macartney K.K., McIntyre P. Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study. *Bull World Health Organ.* 2014;92(8):593–604. doi: 10.2471/BLT.13.132142.
28. Chao D.Y., Chien Y.Z., Yeh Y.P., Hsu P.S., Lian I.B. The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000–2008. *Epidemiol Infect.* 2012;140(6):1131–1140. doi: 10.1017/S0950268811001786.

29. Quian J., Rüttimann R., Romero C., Dall'Orso P., Cerisola A., Breuer T. et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997–2005. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):845–850. doi: 10.1136/adc.2007.126243.
30. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L., Mascola L., Pelosi J.W. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA*. 2002;287(5):606–611. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194613>.
31. Michalik D.E., Steinberg S.P., Larussa P.S., Edwards K.M., Wright P.F., Arvin A.M. et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis*. 2008;197(7):944–949. doi: 10.1086/529043.
32. Lopez A.S., Zhang J., Brown C., Bialek S. Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000–2006: the 1-dose varicella vaccination era. *Pediatrics*. 2011;127(2):238–245. doi: 10.1542/peds.2010-0962.
33. Marin M., Guris D., Chaves S.S., Schmid S., Seward J.F. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 2007;56(RR04):1–40. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>.
34. Prymula R., Bergsaker M.R., Esposito S., Gothefors L., Man S., Snegova N. et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1313–1324. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61461-5.
35. Garcia Cenoz M., Castilla J., Chamorro J., Martinez-Baz I., Martinez-Artola V., Irisarri F. et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(32):20552. doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.32.20552.
36. Lopez A.S., Zhang J., Marin M. Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program – United States, 2005–2014. *MMWR*. 2016;65(34):902–905. doi: 10.15585/mmwr.mm6534a4.
37. Dias A.C., Rodrigues L.R., Nunes A.A., Castro S.S. Impact of vaccination on the incidence of varicella hospitalizations in a state in Southeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20190149. doi: 10.1590/0037-8682-0149-2019.
38. Leung J., Harpaz R. Impact of the Maturing Varicella Vaccination Program on Varicella and Related Outcomes in the United States: 1994–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(4):395–402. doi: 10.1093/jpids/piv044.
39. Leung J., Marin M. Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era—United States, 1990–2016. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(10):2460–2463. doi: 10.1080/21645515.2018.1480283.
40. Hardy I., Gershon A.A., Steinberg S.P., LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine – a study in children with leukemia. *N Engl J Med*. 1991;325(22):1545–1550. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199111283252204>.
41. Civen R., Chaves S.S., Jumaan A., Wu Han, Mascola L., Gargiullo P. et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):954–959. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a90b16.
42. Son M., Shapiro E.D., LaRussa P., Neu N., Michalik D.E., Meglin M. et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis*. 2010;201(12):1806–1810. doi: 10.1086/652798.
43. Stein M., Cohen R., Bromberg M., Tasher D., Shohat T., Somekh E. Herpes zoster in a partially vaccinated pediatric population in central Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(9):906–909. doi: 10.1097/INF.0b013e31825d33f9.
44. Civen R., Marin M., Zhang J., Abraham A., Harpaz R., Mascola L., Bialek S.R. Update on incidence of herpes zoster among children and adolescents following implementation of varicella vaccination, Antelope Valley, CA, 2000–2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1132–1136. doi: 10.1097/INF.0000000000001249.

References

1. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(25):265–287. Available at: <https://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>.
2. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Mikheeva I.V. Implementation of the program of immunization in the Russian Federation at the present stage: challenges, opportunities, prospects. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2018;(6):3–10. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2018-6-3-10.
3. Esakova N.V. Varicella: current possibilities of local therapy. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):58–61. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2018/tom-13-nomer-5/34549>.
4. Dulović O., Gvozdenović E., Nikolić J., Spurnić A. R., Katanić N., Kovarević-Pavićević D. Varicella complications: is it time to consider a routine varicella vaccination? *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(7):523–529. doi: 10.2298/vsp1007523d.
5. Yilmaz C., Gaksen H. Severe neurological complications of chickenpox. *Eur J Gen Med*. 2005;2(4):177–179. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf/gm05040>.
6. Skripchenko E.Y., Lobzin Y.V., Palchik A.B., Ivanova G.P., Murina E.A., Skripchenko N.V. Neurological complications and prognosis of their development after varicella in children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2016;95(2):14–21. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4560.pdf.
7. Lobzin Yu. V. Vaccine-preventable and socially significant infections: problems and solutions. *Bulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science*. 2019;3(15):39–43. (In Russ.) Available at: <https://bmn.asmu.ru/wp-content/uploads/2020/01/3152020.pdf#page=39>.
8. Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Evreimova S.V., Karasev A.V., Alyeva L.P., Grigoreva N.I. Clinico-epidemiological specificities of chicken pox at the modern stage. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2012;10(4):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18767994>.
9. Scripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Savina M.V. Modern features of varicella epidemiology in children. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2009;1(4):36–43. (In Russ.) Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/0ab4/1c2a3e867f39d8da71718fca78dca38ad278.pdf>.
10. Kramar L.V., Bokova Z.M., Mylnikova M.M., Torshkhoaeva L.A. Varicella encephalitis in children: clinical and laboratory features. *Volgogradskiy nauchnyy meditsinskij zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2019;(1):42–45. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1580397959-bulletin-2019-1-3500.pdf>.
11. Denisenko V.B., Simovan'yan E.H.N., Ehl'kanova S.D., Rubtsov N.S. Modern clinical and laboratory features of varicella encephalitis in children. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2015;7(4s):66–67. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4s-47-119.
12. Pahud B.A., Glaser C.A., Dekker C.L., Arvin A.M., Schmid D.S. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2011;203(3):316–323. doi: 10.1093/infdis/jiq066.
13. Ilunina L.M., Agisheva L.A., Berezhnaya Yu.A., Radchenko O.M. Chickenpox in children. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2015;7(4s):75–76. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4s-47-119.
14. Lamont R.F., Sobel J.D., Carrington D., Mazaki-Tovi S., Kusanovic J.P., Vaisbuch E., Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BIOG*. 2011;118(10):1155–1162. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02983.x.
15. Denny J.T., Locke Z.M., McRae V.A., Denny J.E., Fratzola C.H., Ibrar S. et al. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018;6. doi: 10.1177/2324709618770230.
16. Takahashi M., Otsuka T., Okuno Y., Asano Y., Yazaki T., Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *The Lancet*. 1974;304(7892):1288–1290. doi: 10.1016/S0140-6736(74)90144-5.
17. Asano Y., Suga S., Yoshikawa T., Kobayashi I., Yazaki T., Shibata M. et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics*. 1994;94(4 Pt 1):524–526. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7936864>.
18. Vorob'yova I.P., Ladyzhenskaya O.A., Varkhalyova N.A., Ozeretskovskiy N.A., Medunitsyn N.V. Vaccines to prevent chickenpox. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;(1):12–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsiny-dlya-profilaktiki-vetryanoy-ospy>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19–35 months—United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(36):988–993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971887>.
20. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics*. 2007;120(1):221–231. doi: 10.1542/peds.2007-1089.
21. Bialek S.R., Perella D., Zhang J., Mascola L., Viner K., Jackson C. et al. Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1134–e1140. doi: 10.1542/peds.2013-0863.
22. Weinmann S., Chun C., Schmid D.S., Roberts M., Vandermeer M., Riedlinger K. et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1859–1868. doi: 10.1093/infdis/jit405.
23. Guris D., Jumaan A.O., Mascola L., Watson B.M., Zhang J.X., Chaves S.S. et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites – United States, 1995–2005. *J Infect Dis*. 2008;197(2):S71–S75. doi: 10.1086/522156.
24. Tan B., Bettinger J., McConnell A., Scheifele D., Halperin S., Scott H. et al. The effect of funded varicella immunization programs on varicella-related hospitalizations in IMPACT centers, Canada, 2000–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(9):956–963. doi: 10.1097/INF.0b013e318260cc4d.

25. Siedler A., Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill.* 2010;15(13). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20394710>.
26. Bechini A., Boccalini S., Baldo V., Cocchio S., Castiglia P., Gallo T. et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):63–71. doi: 10.4161/hv.34311.
27. Heywood A.E., Wang H., Macartney K.K., McIntyre P. Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study. *Bull World Health Organ.* 2014;92(8):593–604. doi: 10.2471/BLT.13.132142.
28. Chao D.Y., Chien Y.Z., Yeh Y.P., Hsu P.S., Lian I.B. The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000–2008. *Epidemiol Infect.* 2012;140(6):1131–1140. doi: 10.1017/S0950268811001786.
29. Quian J., Rüttimann R., Romero C., Dall'Orso P., Cerisola A., Breuer T. et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997–2005. *Arch Dis Child.* 2008;93(10):845–850. doi: 10.1136/adc.2007.126243.
30. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L., Mascola L., Pelosi J.W. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA.* 2002;287(5):606–611. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194613>.
31. Michalik D.E., Steinberg S.P., LaRussa P.S., Edwards K.M., Wright P.F., Arvin A.M. et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis.* 2008;197(7):944–949. doi: 10.1086/529043.
32. Lopez A.S., Zhang J., Brown C., Bialek S. Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000–2006: the 1-dose varicella vaccination era. *Pediatrics.* 2011;127(2):238–245. doi: 10.1542/peds.2010-0962.
33. Marin M., Guris D., Chaves S.S., Schmid S., Seward J.F. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR.* 2007;56(RR04):1–40. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>.
34. Prymula R., Bergsaker M.R., Esposito S., Gothefors L., Man S., Snegova N. et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9925):1313–1324. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61461-5.
35. García Cenoz M., Castilla J., Chamorro J., Martínez-Baz I., Martínez-Artola V., Irisarri F. et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill.* 2013;18(32):20552. doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.32.20552.
36. Lopez A.S., Zhang J., Marin M. Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program – United States, 2005–2014. *MMWR.* 2016;65(34):902–905. doi: 10.15585/mmwr.mm6534a4.
37. Dias A.C., Rodrigues L.R., Nunes A.A., Castro S.S. Impact of vaccination on the incidence of varicella hospitalizations in a state in Southeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20190149. doi: 10.1590/0037-8682-0149-2019.
38. Leung J., Harpaz R. Impact of the Maturing Varicella Vaccination Program on Varicella and Related Outcomes in the United States: 1994–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(4):395–402. doi: 10.1093/jpids/piv044.
39. Leung J., Marin M. Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era—United States, 1990–2016. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(10):2460–2463. doi: 10.1080/21645515.2018.1480283.
40. Hardy I., Gershon A.A., Steinberg S.P., LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine – a study in children with leukemia. *N Engl J Med.* 1991;325(22):1545–1550. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199111283252204>.
41. Civen R., Chaves S.S., Jumaan A., Wu Han, Mascola L., Gargiullo P. et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(11):954–959. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a90b16.
42. Son M., Shapiro E.D., LaRussa P., Neu N., Michalik D.E., Meglin M. et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis.* 2010;201(12):1806–1810. doi: 10.1086/652798.
43. Stein M., Cohen R., Bromberg M., Tasher D., Shohat T., Somekh E. Herpes zoster in a partially vaccinated pediatric population in central Israel. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(9):906–909. doi: 10.1097/INF.0b013e31825d33f9.
44. Civen R., Marin M., Zhang J., Abraham A., Harpaz R., Mascola L., Bialek S.R. Update on incidence of herpes zoster among children and adolescents following implementation of varicella vaccination, Antelope Valley, CA, 2000–2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(10):1132–1136. doi: 10.1097/INF.0000000000001249.

Информация об авторах:

Николаева Светлана Викторовна, 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: nikolaeva008@list.ru

Погорелова Ольга Олеговна, к.м.н., младший 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: vickdok@rambler.ru

Хлыповка Юлия Николаевна, к.м.н., младший 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: ve-stu@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: cri@pcr.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Nikolaeva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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: nikolaeva008@list.ru

Olga O. Pogorelova, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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: vickdok@rambler.ru

Yuliya N. Khlypovka, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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: ve-stu@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Science, 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; Professor of the Department of Children’s Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: cri@pcr.ru

Орально-регидратационные растворы при водянистых диареях у детей: что нового?

И.Н. Захарова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: 79166020368@yandex.ru

И.В. Бережная¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

А.Т. Камилова², ORCID: 0000-0003-1695-0978, e-mail: okamilova@mail.ru

О.В. Дедикова³, ORCID: 0000-0002-3335-7124, e-mail: olga.dedikova@swixxbiopharma.com

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

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, пр. Талант, д. 3

³ Дельта Медикел; 123001, Россия, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1

Резюме

Острые инфекционные диареи до настоящего времени остаются актуальной проблемой в педиатрии. Примерно 95% детей до пяти лет переносят острую кишечную инфекцию хотя бы один или несколько раз. Вирусные инфекции чаще всего являются причиной развития острого гастроэнтерита с развитием дегидратации. Глубокое понимание механизмов развития обезвоживания, нарушений электролитного обмена, мукозальной защиты кишки позволило создать современные орально-регидратационные растворы ОРС со сниженной осмолярностью в связи с последними рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, содержащие пробиотики с таргетным противовоспалительным действием. Лактобациллы – наиболее изученные микроорганизмы, их используют или в качестве лекарственных средств, или компонентов функционального питания. Один из штаммов *L. reuteri* в процессе метаболизма производит бактериоцин реутерин, который обладает мощным противовоспалительным потенциалом. Известно, что прием *L. reuteri*, как дополнение к стандартной регидратационной терапии, повлиял на уменьшение частоты и выраженности диареи (на 74% по сравнению с плацебо). В последующих исследованиях использован штамм *L. reuteri DSM 17938* одновременно с регидратационным раствором и цинком, показано значительное сокращение объема и кратности водянистой диареи. Возможность применения комбинированного препарата, содержащего соли для оральной регидратации, цинк и пробиотик *L. reuteri DSM 17938* (Protectis), позволяет более эффективно ликвидировать обезвоживание у детей раннего возраста.

Ключевые слова: водянистые диареи, регидратация, дегидратация, цинк, *L. reuteri DSM 17938*, дети, острые кишечные инфекции (ОКИ), диарея, комбинированный состав для регидратации (соли + цинк + *L. reuteri DSM 17938* (Protectis))

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Камилова А.Т., Дедикова О.В. Орально-регидратационные растворы при водянистых диареях у детей: что нового? *Медицинский совет.* 2020;(10):34–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-34-40.

Конфликт интересов: Дедикова О.В. является сотрудником Компании, которая поддерживает данный материал. Присутствующий конфликт интересов никак не повлиял на результаты исследования.

Oral rehydration solutions in watery diarrhea in children: what's new?

Irina N. Zakharova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: 79166020368@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Altinoy T. Kamilova², ORCID: 0000-0003-1695-0978, e-mail: okamilova@mail.ru

Olga V. Dedikova³, ORCID: 0000-0002-3335-7124, e-mail: olga.dedikova@swixxbiopharma.com

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

² Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Pediatrics; 3, Talant passage, Chimbay-2 community, Tashkent, 00179, Republic of Uzbekistan

³ Delta Medical; 4, bldg. 1, Trekhprudny lane, Moscow, 123001, Russia

Abstract

Acute infectious diarrhoea is still a topical problem in pediatrics today. Approximately 95% of children under five years of age suffer from acute intestinal infection at least once or several times. Viral infections are the most common cause of acute gastroenteritis with dehydration. A thorough understanding of the mechanisms of dehydration, electrolyte metabolism disorders, and mucosal protection of the intestine has allowed to create modern oral rehydration solutions with a combined mechanism of action. Currently, oral rehydration solutions ORS with reduced osmolarity are recommended due to the latest recommendations of the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutriciologists, containing probiotics with targeted anti-inflammatory action. Lactobacilli are the most studied microorganisms and are used either as drugs or as components of functional nutrition. One of the strains of *L. reuteri* in the metabolic process produces bacteriocin

reuterin, which has a powerful anti-inflammatory potential. It is known that the *L. reuteri*, in addition to standard rehydration therapy, has had an effect on reducing the frequency and severity of diarrhea (by 74% compared to placebo). In subsequent studies, the DSM 17938 strain of *L. reuteri* was used simultaneously with rehydration solution and zinc, showing a significant reduction in the volume and frequency of watery diarrhoea. The possibility of using a combined preparation containing oral rehydration salts, zinc and probiotic *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis) allows for a more effective elimination of dehydration in young children.

Keywords: watery diarrhoea, rehydration, dehydration, zinc, *L. reuteri* DSM 17938, children, acute intestinal infections (AIC), diarrhoea, combined rehydration composition (salts + zinc + *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis))

For citation: Zakharova I.N., Kamilova A.T., Berezhnaya I.V., Dedikova O.V. Oral rehydration solutions in watery diarrhea in children: what's new? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):34–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-34-40.

Conflict of interest: Dedikova O.V. is an employee of the Company, which supports this material. The present conflict of interest has not affected the research results in any way.

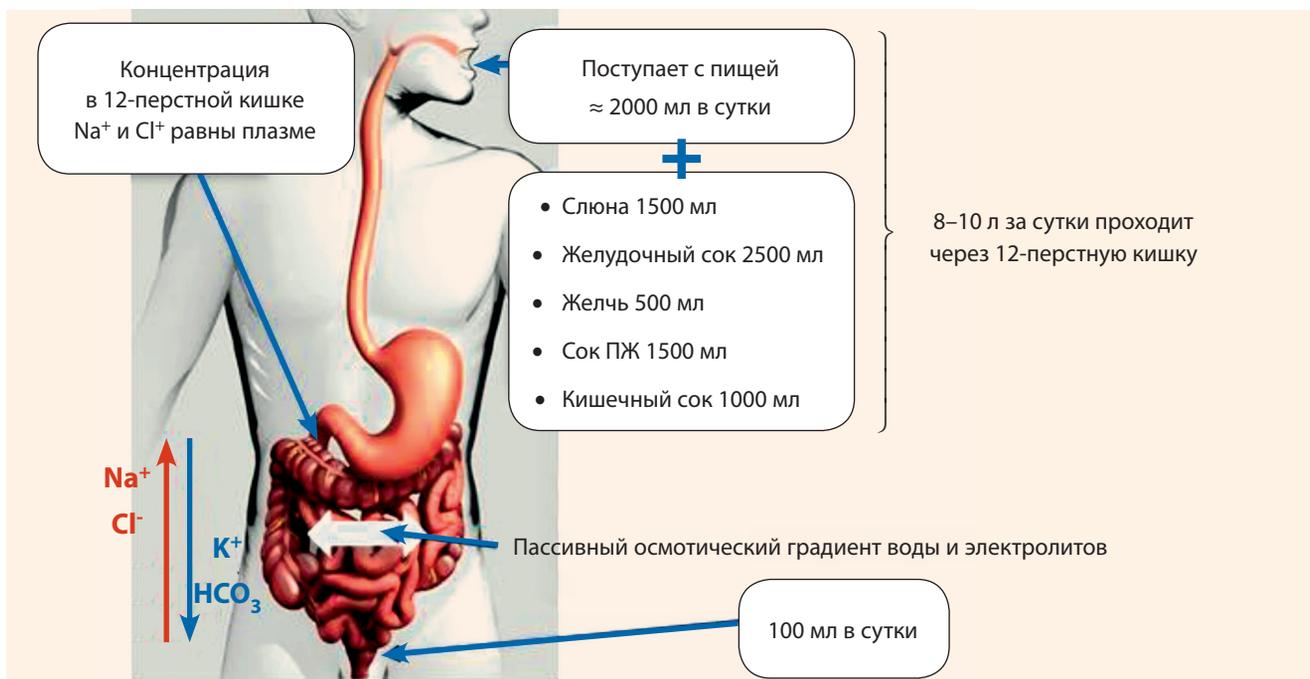
ВВЕДЕНИЕ

Все обменные процессы в организме происходят с участием жидкости, и процессы пищеварения не являются исключением. За сутки через пищеварительный тракт поступает около 1,5–2 л жидкости вместе с пищей, а в активном транспорте в тонкой кишке задействовано до 7–8 л эндогенной жидкости. Всего лишь около 100 мл выделяется с калом. Концентрация электролитов изменяется в процессе продвижения от проксимальных отделов к дистальным отделам кишки. Концентрация натрия и хлора в просвете двенадцатиперстной кишки равна концентрации в плазме крови, снижаясь к дистальным отделам пищеварительного тракта. Концентрация калия и бикарбонатов, напротив, нарастает к дистальным отделам почти в 10 раз. Весь процесс перемещения воды в просвет и из просвета кишки регулируется активным транспортом электролитов [1] (рис. 1).

Всасывание воды в кишечнике – процесс активный, происходит с участием ионов калия (K⁺) и натрия (Na⁺). Перенос каждого 3 ионов Na⁺ требует переноса 2 ионов K⁺ в обратном направлении с помощью аденозинтрифосфата (АТФ) фермента АТФазы.

При диарее наблюдается увеличение объема стула более 250 г в сутки, в основном за счет увеличения содержания жидкости более 60–85%, то есть процесс секреции преобладает над всасыванием воды. Изучение физиологии водно-электролитных процессов в ЖКТ показало, что ионы натрия (Na⁺) наиболее активно переносятся в присутствии глюкозы. Роберт Крэйн в 1960 г. прошлого века описал эффект переноса глюкозы через липидную мембрану клетки, за что и получил Нобелевскую премию. Более подробно механизмы были расшифрованы на животной модели *in vitro* в 1964 г. S.G. Schultz и R. Zalusky [2]. Без белка – переносчика ко-транспортера – глюкоза, имеющая молекулярную массу 180 г/моль, транс-

- **Рисунок 1.** Водно-электролитные процессы в ЖКТ
- **Figure 1.** Aqueous electrolyte processes in gastrointestinal tract



портироваться в клетку не может. Для обычной диффузии в клетку молекулярная масса должна быть примерно в 2 раза меньше. На этом эффекте основаны все существующие регидратационные растворы [3].

Самая частая и опасная диарея у детей – секреторная либо сочетание секреторных и осмотических вариантов [4]. С диареей теряется и вода, и электролиты, что приводит к развитию тяжелых обменных нарушений. Наиболее частая причина диареи у детей – инфекции [5].

Для секреторной диареи характерно развитие гипокалиемии и нарастание метаболического ацидоза за счет потери калия и бикарбонатов с калом. При этом абсорбция Cl^- продолжается активно в обмен на бикарбонаты. Последние в проксимальных отделах ЖКТ образованы секретом желудка, тонкой кишки и поджелудочной железы. В синтезе бикарбонатов толстой кишки участвуют продукты метаболизма микрофлоры: органические анионы (короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК): уксусная, пропионовая, масляная). КЖК являются основным энергетическим питанием энтероцитов, тогда как при диарее потеря флоры и КЖК приводит к дополнительному повреждению стенки кишки [6].

По данным ВОЗ на 2017 г., ежегодно в мире регистрируются 1,7 млрд случаев диарейных болезней у детей и более 0,5 млн смертей, связанных с неадекватной врачебной помощью¹.

Одни из значимых пандемий в мире – это пандемии холеры, уносившие жизни каждого второго заболевшего. Основной причиной смерти являлась дегидратация. В древности, не понимая патофизиологии диареи, врачи пытались использовать вяжущие средства для удержания жидкости: рис, рисовые или крупяные отвары, кору дуба, смолы и глины, фитотерапию. Первые растворы для оральной регидратации появились более 50 лет назад, что позволило спасти миллионы жизней.

Вначале растворы для оральной регидратации были изоосмолярными (то есть 311 мОсм/кг H_2O) глюкозо-электролитными растворами с добавлением, например, цитрата, что помогало корректировать дегидратацию и метаболический ацидоз без влияния на характер стула и продолжительность диареи. Добавление в состав раствора аминокислот, дисахаридов и полимеров (сахароза) незначительно влияло на объем и продолжительность потери жидкости [7–9].

Использование компонентов пищи для изготовления оральных регидратационных растворов приводило к высвобождению значительного количества аминокислот и гексоз в просвете кишки за счет гидролиза олигосахаридов с участием метаболизма бактерий. Кроме этого, осмолярность этих растворов была ниже рекомендуемой (~245 мОсм/кг H_2O). Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что гипоосмолярные растворы значительно лучше, чем изоосмолярный раствор. Их использование уменьшало не только частоту диареи, но и объем потери жидкости [10].

Современные растворы для оральной регидратации имеют осмолярность, соответствующую осмолярности плазмы

крови или чуть ниже (245 мОсм/л; 75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы), что позволяет сохранить гомеостаз [11–13].

В рекомендациях ВОЗ по терапии диарей рекомендуется использование гипоосмолярных растворов в сочетании с добавлением микроэлементов и витаминов. Рекомендуемый состав представлен в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Состав ОРС, рекомендуемый ВОЗ [14]

● **Table 1.** Composition of ORS recommended by WHO [14]

Микроэлементы	Дозировки
Натрий	75 ммоль/л
Хлор	65 ммоль/л
Обезвоженная глюкоза	75 ммоль/л
Калий	20 ммоль/л
Цитрат натрия	10 ммоль/л
Общая осмолярность	245 ммоль/л

Для слаборазвитых стран характерен хронический дефицит цинка у детей, наличие которого, особенно на фоне недостаточности питания, значительно усугубляет тяжесть течения диареи. В организме ребенка всего около 1,5–2 г цинка, который поступает в основном из белковой пищи. Цинк необходим для нормального функционирования всех систем организма, больше всего в нем нуждается иммунная система, кости, мышцы, эндокринные органы. Всасывание цинка происходит в двенадцатиперстной кишке (около 40–45%), уменьшаясь к дистальным отделам тонкой кишки (около 15–21%). При поражении тонкой кишки потери цинка возрастают у всех детей, но особенно выражен его дефицит в группе детей с хроническим дефицитом и недостаточностью питания [15]. Без цинка в организме нарушается обмен белков, жиров, углеводов, он активно участвует в митозе клеток, оказывая влияние на репаративные процессы организма [16–18]. Доказано участие цинка в иммуногенезе, он влияет на синтез Т-лимфоцитов, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов [19]. Добавление цинка в орально-регидратационные растворы показало интересные результаты. В период острой диареи показано существенное уменьшение симптомов интоксикации, постинфекционной астении, восстановление объема потерь жидкости и уменьшение смертности на 50% у истощенных детей. Отдаленные результаты показали снижение частоты развития хронической диареи после перенесенной ОКИ в течение следующих 3 месяцев [14].

Еще одним важным фактором тяжести течения инфекционной диареи и риска развития постинфекционных осложнений является нарушение микробного внутрикишечного разнообразия. Патогенетически обоснованно использование пробиотиков в комплексной терапии острой инфекционной диареи с целевым влиянием конкретных штаммов с доказанной эффективностью [11]. Оценка 23 клинических рандомизированных контролируемых исследований по базам Cochrane Controlled Trials Register; The Cochrane Library Issue 4, 2002; MEDLINE (1966–2002), EMBASE (1988–2002) показала, что пробио-

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.

тики снижали среднюю продолжительность диареи примерно на 30–48 ч [20]. Метаанализ 63 рандомизированных клинических исследований 2010 г. показал, что использование пробиотиков в комплексной терапии одновременно с регидратацией сокращает длительность диареи примерно на 1 сутки, сокращает частоту стула [21]. В 2014 г. рабочая группа Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендовала применение определенных штаммов пробиотиков в комплексном лечении острых инфекционных диарей. Заключение сделано на основании анализа систематических обзоров и результатов РКИ. Основные рекомендованные штаммы представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** По мнению экспертов ESPGHAN, перечисленные штаммы имеют положительный эффект в терапии ОКИ у детей [22]

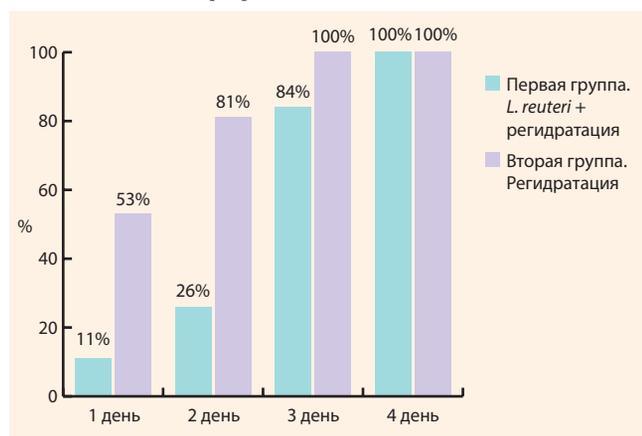
● **Table 2.** According to ESPGHAN experts, the listed strains have a positive effect in the treatment of AIC in children [22]

Род бактерий	Штаммы бактерий
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LB-термически инактивированный штамм, LA5
<i>Saccharomyces boulardii</i>	

Первые исследования применения пробиотиков в комплексной терапии острой инфекционной диареи у детей показали хорошие результаты. По данным А. Shornikova et al. (1997), прием *L. reuteri* с адекватной регидратацией уменьшал длительность диареи вдвое по сравнению с регидратацией без пробиотика (*рис. 2*) [23].

● **Рисунок 2.** Эффект применения *L. reuteri* в терапии ротавирусной инфекции у детей младшего возраста [23]

● **Figure 2.** Effect of *L. reuteri* on the treatment of rotavirus infection in infants [23]



Положительный эффект проводимой сбалансированной регидратации с добавлением пробиотика *L. reuteri* был очень обнадеживающий. Последующие исследования показали не менее выраженные эффекты. Так, иссле-

дование R. Francavilla et al., проведенное в Италии в период с января по июль 2009 г. с участием 69 детей в возрасте 6–36 мес., продемонстрировало, что сочетание регидратации с приемом пробиотика *L. reuteri* DSM 17938 способствует снижению продолжительности диареи и риска рецидивов заболевания. В данной работе, опубликованной в 2012 г., показано, что продолжительность водянистой диареи в группе комплексной терапии снизилась в полтора раза в первый день терапии, и эта тенденция сохранилась в последующие дни. Интерес представляет дальнейшее наблюдение: частота рецидивов диареи после перенесенного инфекционного гастроэнтерита в группе, получившей пробиотик, отмечена только у 15%, тогда как в группе без пробиотика – у 42% ($p < 0,03$) [24].

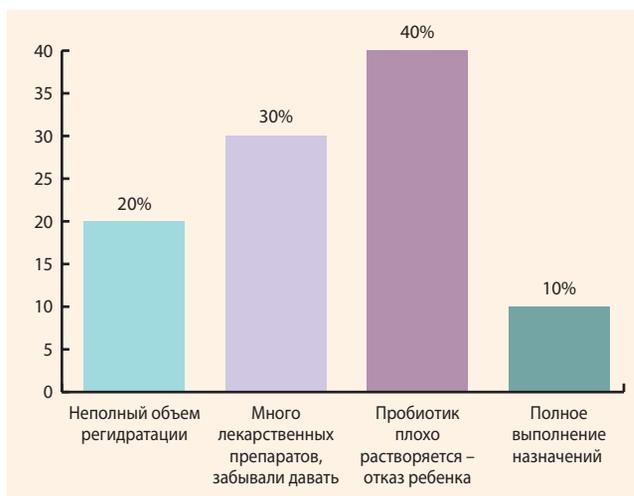
Целесообразность сочетания регидратационных растворов с пробиотиком не вызывает сомнений. Данные опроса 10 мам, находившихся в стационаре с детьми раннего возраста (11 мес. – 1,5 года), показали, что комплаентность терапии при использовании оральных растворов для регидратации в комплексе с пробиотиком выше, чем их раздельное использование. Из 10 мам две не смогли дать ребенку весь назначенный объем орального регидратационного раствора, мотивируя тем, что ребенок отказывается пить (невкусно). Еще три мамы пожаловались на то, что лекарств много, и они забывали, что и когда давать, пропуская прием препарата или регидратационного раствора. 4 жаловались на то, что пробиотик плохо растворяется, и ребенок его не хочет пить или давится. Полностью выполнить назначение получилось только у одного малыша. Мама отметила, что сама растворяла пробиотик в регидратационном растворе, охлаждала его, и это помогло выполнить назначение врача (*рис. 3*).

Итак, возможности использования сниженной осмолярности солевого раствора с наиболее адекватным сочетанием микроэлементов и введением дополнительно цинка и

● **Рисунок 3.** COMPLAINTS OF COMPLIANCE WITH ASSIGNMENTS IN CHILDREN WITH ACUTE GASTROENTERITIS IN THE AGE OF 11 MONTHS TO 1.5 YEARS.

Результаты опроса десяти матерей

● **Figure 3.** Compliance with assignments in children with acute gastroenteritis aged 11 months to 1.5 years. The results of the survey of ten mothers



пробиотика показывают значительное улучшение течения инфекционной диареи и оказывают профилактическое действие на риск развития рецидива диареи в последующем.

Дети, особенно раннего возраста, имеют наибольший риск развития эксикоза. Чем младше ребенок, тем риск развития выраженной дегидратации выше. Это связано с большей поверхностью тела относительно веса (примерно в 2–4 раза по сравнению со взрослыми), следовательно, потребность в жидкости у малышей выше. При этом декомпенсация во время диареи, лихорадки, отказ от питания происходит быстрее, что показывает важность своевременной оценки степени дегидратации. Эксперты ESPGHAN предлагают использовать характер дыхания, время расправления кожной складки и время наполнения капилляров для оценки степени выраженности дегидратации (табл. 3). Оценка проводится по степени от минимальной до тяжелой.

● **Таблица 3.** Оценка степени тяжести дегидратации у детей с острым гастроэнтеритом

● **Table 3.** Assessment of the severity of dehydration in children with acute gastroenteritis

Параметры	Минимальная степень дегидратации	Средняя степень дегидратации	Тяжелая степень дегидратации
Время наполнения капилляров (сек.)	нормальное	3–4 сек.	более 4 сек.
Время расправления кожной складки (сек.)	немедленно	1–2 сек. медленно	более 2 сек.
Дыхание	нормальное	учащенное	глубокое, ацидоз

Рекомендации ВОЗ включают показатель потери массы за время заболевания в процентах от данных веса ребенка до начала заболевания. Потеря массы от 3 до 9% – дегидратация легкой и среднетяжелой степени, более 9% – тяжелая [25]. Однако данная шкала имеет свои недостатки, так как часто вес ребенка до начала болезни неизвестен. Исследование, инициированное в 2019 г. для проведения в слаборазвитых странах, показало, что использование данных показателей потери массы от начала заболевания позволяет прогнозировать необходимость инфузионных вливаний или возможность ограничиться ОРС [26]. Для детей старше 5 лет и взрослых разрабатывается шкала NIRUDAK, основанная на проценте потери жидкости и возможности оценки рисков оказания помощи на дому.

Удобна балльная шкала оценки дегидратации *Clinical Dehydration Scale* (CDS), в которой учитываются показатели потери жидкости с дыханием и через слизистые (табл. 4) [27].

Однако по опубликованным данным ни одна из используемых шкал оценки дегидратации, особенно для детей раннего возраста, не является диагностически точной. По данным европейского наблюдательного исследования шкала CDS имела ограниченную диагностическую ценность оценки дегидратации у детей, особенно раннего возраста ($\geq 6\%$). Другие шкалы, в том числе предложенная ВОЗ, не показали достаточной достоверности [28].

● **Таблица 4.** Шкала клинической оценки степени дегидратации (от 0 до 8) CDS

● **Table 4.** Clinical assessment scale of dehydration (0 to 8) CDS

Характеристика	0	1	2
Внешний вид	нормальный	жажда, беспокойство, раздражительность	сонный, вялый слабый
Глаза	нормальный	слегка запавшие	очень запавшие
Слизистые	влажный	липкий	сухой
Слезы	слезы	снижено	отсутствуют

0 баллов – дегидратация отсутствует

от 1 до 4 баллов – легкая дегидратация

от 5 до 8 баллов – дегидратация средней и тяжелой степени

В ежедневной практике целесообразно использование нескольких шкал оценки дегидратации.

Определение степени дегидратации определяет и объем необходимой жидкости и электролитов (табл. 5) [12].

● **Таблица 5.** Оценка дефицита жидкости у ребенка по ВОЗ

● **Table 5.** Child liquid deficiency assessment according to WHO

Степень дегидратации	Дефицит жидкости (% по отношению к массе тела)	Дефицит жидкости (мл на кг массы тела)
Нет дегидратации	≈5 мл	≈50 мл
Легкая, среднетяжелая степени дегидратации	5–10	50–100
Тяжелая степень дегидратации	>10	>100

Чаще у детей на фоне острого инфекционного гастроэнтерита потери жидкости и электролитов равнозначны. Поэтому использование официальных растворов для оральной регидратации наиболее безопасно. Дробное и постепенное возмещение потерь жидкости и электролитов у детей наиболее оправданно. Первые 6 ч заболевания самые сложные, так как потери жидкости и электролитов наиболее значимые. Схемы регидратации в педиатрии представлены в российских клинических методических рекомендациях² (табл. 6).

Проведение оральной регидратации показано детям с легкой и среднетяжелой степенью дегидратации с оценкой эффективности по определенным критериям, представленным в табл. 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание патофизиологии диареи, как инфекционной, так и неинфекционной, помогли найти малоинвазивный и продуктивный способ восстановления гомеостаза. Правильное и рано начатое использование гипоосмолярных растворов для оральной регидратации, обогащенных

² Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ротавирусной инфекцией. 2015. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/aacc042d-345c-4b45-9a4bfa9d0d9e6714.pdf>.

пробиотиком и цинком, приводит к быстрому купированию дегидратации и восстановлению равновесия микробиома.

Сегодня на фармакологическом рынке представлен препарат, в состав которого входят 3 компонента: комбинация солей, цинк и пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis). Он соответствует последним международным рекомендациям

● **Таблица 6.** Расчет необходимого количества жидкости для пероральной регидратации при дегидратации у детей

● **Table 6.** Calculation of the required quantity of oral rehydration fluid for dehydration in children

Масса тела, кг	Количество раствора, мл			
	Экзикоз I степени		Экзикоз II степени	
	За 1 ч	За 6 ч	За 1 ч	За 6 ч
5	42	250	66	400
10	83	500	133	800
15	125	750	200	1200
20	167	1000	266	1600
25	208	1250	333	2000

● **Таблица 7.** Оценка эффективности оральной регидратации по критериям

● **Table 7.** Evaluation of oral rehydration efficiency according to criteria

Степень регидратации	Признаки
1	Уменьшение объема потерь жидкости
2	Снижение скорости потери массы тела
3	Исчезновение клинических признаков обезвоживания
4	Нормализация диуреза
5	Улучшение общего состояния ребенка

по регидратации. Штамм *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis) имеет высокий уровень доказательности по безопасности и эффективности. Ценность данного раствора не только в его составе, но и в возможности применения у детей с рождения.

Поступила / Received 13.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020

Принята в печать / Accepted 03.06.2020

Список литературы

- Хендерсон Дж. *Патофизиология органов пищеварения*. М.: Бинном-Пресс; 2005. 272 с.
- Schultz S.G., Zalusky R. Ion transport in isolated rabbit ileum. II. The interaction between active sodium and active sugar transport. *J Gen Physiol*. 1964;47(6):1043–1059. doi: 10.1085/jgp.47.6.1043.
- Binder H.J., Brown I., Ramakrishna B.S., Young G.P. Oral Rehydration Therapy in the Second Decade of the Twenty-first Century. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:376. doi: 10.1007/s11894-014-0376-2.
- Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):5–12. doi: 10.17116/terarkh201587125-12.
- Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. *Острые кишечные инфекции*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 400 с.
- Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Ардатская М.Д., Лазарева С.И. Опыт применения мультыштаммового пробиотика у детей грудного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ. *Медицинский Совет*. 2015;(14):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
- Bhattacharya S.K., Dotta P., Bhattacharya M.K., Mukherjee H.N., Dutta D., Sinha A.K. et al. Efficacy and safety of glycine fortified oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. *Indian J Med Res*. 1989;90:426–429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2697690/>.
- Moenginah P.A., Suprpto, Soenarto J., Bachtin M., Sutrisno Ds., Sutaryo, Rohde J.E. Sucrose electrolyte solution for oral rehydration in diarrhea. *J Trop Pediatr Environ Child Health*. 1978;24(3):127–130. doi: 10.1093/tropej/24.3.127.
- Palmer D.L., Koster F.T., Islam A.F.M.R., Rahman A.S.M.M., Sack R.B. Comparison of sucrose and glucose in the oral electrolyte therapy of cholera and other severe diarrheas. *New Engl J Med*. 1977;297:1107–1110. doi: 10.1056/NEJM197711172972007.
- Gore S.M., Fontaine O., Pierce N.F. Impact of rice based oral rehydration solution output and duration of diarrhea: metaanalysis of 13 clinical trials. *Br Med J*. 1992;304:287. doi: 10.1136/bmj.304.6822.287.
- Pringle K., Shah S.P., Umulisa I., Muniyaneza R.B.M., Dushimiyimana J.M., Stegmann K. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *Int J Emerg Med*. 2011;4:58. doi: 10.1186/1865-1380-4-58.
- Гуарино А., Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке (рекомендации ESPGHAN-2014). *Медицинский совет*. 2016;(1):148–156. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-148-156.
- Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. Management of acute gastroenteritis in children. 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. Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.00000000000000575.
- Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I. et al. *WGO Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective*. 2012. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
- Hunt J.R. Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(4–5):257–262. doi: 10.1024/0300-9831/a000032.
- Мальцев С.В., Файзулина Р.А. Нарушение баланса цинка при хроническом гастроудените у детей. *Педиатрия*. 2002;(3):49–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9226014>.
- Strand T.A., Adhikari R.K., Chandyo R.K., Sharma P.R., Sommerfelt H. Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):45145–45146. doi: 10.1093/ajcn/79.3.451.
- Florea D.I., Lypez J.M., Millen M.E., Sáez L., de la Cruz A.P., Planells P. et al. We and zinc. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):691–700. doi: 10.3305/nh.2012.27.3.5697.
- Мухина Ю.Г., Ключников С.О., Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А. *Клиническое значение нарушений метаболизма цинка. Авторские лекции по педиатрии*. 2005. Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/r3/22.php>.
- Allen S.J., Okoko B., Martinez E., Gregorio G., Dans L.F. Probiotics for Treating Infectious Diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub2.
- Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
- Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Kolaček S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Zvi. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531–539. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
- Shornikova A., Casas I.A., Isolauri E., Mykkänen H., Vesikari T. Lactobacillus Reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(4):399–404. doi: 10.1097/00005176-199704000-00008.
- Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S., Ciruzzi F., Indrio F., Masciale A. et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):363–369. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
- The treatment of diarrhea – a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2005. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209>.
- Gainey M., Barry M., Levine A.C., Nasrin S. Developing a Novel Mobile Health (mHealth) Tool to Improve Dehydration Assessment and Management in Patients with Acute Diarrhea in Resource-Limited Settings. *R I Med J*. 2019;102(7):36–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480818/>.
- 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.
- Falszewska A., Dziechciarz P., Szajewska H. Diagnostic accuracy of clinical dehydration scales in children. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):1021–1026. doi: 10.1016/j.lpm.2007.10.014.

References

- Henderson J.M. *Pathophysiology of the digestive system*. Philadelphia-New York; 1999. 283 p.
- Schultz S.G., Zalusky R. Ion transport in isolated rabbit ileum. II. The interaction between active sodium and active sugar transport. *J Gen Physiol*. 1964;47(6):1043–1059. doi: 10.1085/jgp.47.6.1043.
- Binder H.J., Brown I., Ramakrishna B.S., Young G.P. Oral Rehydration Therapy in the Second Decade of the Twenty-first Century. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:376. doi: 10.1007/s11894-014-0376-2.
- Parfenov E.V. Four Variants of the Pathogenesis of Diarrhea and Its Therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2015;87(12):5–12. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587125-12.
- Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Kulagina M.G., Brodov L.E. Acute intestinal infections. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 400 p. (In Russ.)
- Zakharova I.N., Sugyan N.G., Ardatskaya M.D., Lazareva S.I. Experience with a multi-strain probiotic in infants with functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):48–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
- Bhattacharya S.K., Dotta P., Bhattacharya M.K., Mukherjee H.N., Dutta D., Sinha A.K. et al. Efficacy and safety of glycine fortified oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. *Indian J Med Res*. 1989;90:426–429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2697690/>.
- Moenginah P.A., Suprpto, Soenarto J., Bachtin M., Sutrisno Ds., Sutaryo, Rohde J.E. Sucrose electrolyte solution for oral rehydration in diarrhea. *J Trop Pediatr Environ Child Health*. 1978;24(3):127–130. doi: 10.1093/tropej/24.3.127.
- Palmer D.L., Koster F.T., Islam A.F.M.R., Rahman A.S.M.M., Sack R.B. Comparison of sucrose and glucose in the oral electrolyte therapy of cholera and other severe diarrheas. *New Engl J Med*. 1977;297:1107–1110. doi: 10.1056/NEJM197711172972007.
- Gore S.M., Fontaine O., Pierce N.F. Impact of rice based oral rehydration solution output and duration of diarrhea: metaanalysis of 13 clinical trials. *Br Med J*. 1992;304:287. doi: 10.1136/bmj.304.6822.287.
- Pringle K., Shah S.P., Umulisa I., Munyaneza R.B.M., Dushimiyimana J.M., Stegmann K. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *Int J Emerg Med*. 2011;4:58. doi: 10.1186/1865-1380-4-58.
- Guarino A., Zakharova I.N., Sugyan N.G. Management of children with acute gastroenteritis in the pediatric district (recommendations of the ESPGHAN-2014). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(1):148–156. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-148-156.
- Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. Management of acute gastroenteritis in children. 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. Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
- Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I. et al. *WGO Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective*. 2012. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
- Hunt J.R. Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(4–5):257–262. doi: 10.1024/0300-9831/a000032.
- Maltsev S.V., Faizullina R.A. Disorders of zinc balance in cases of pediatric chronic gastroenteritis. *Pediatriya = Pediatrics*. 2002;(3):49–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9226014>.
- Strand T.A., Adhikari R.K., Chandyo R.K., Sharma P.R., Sommerfelt H. Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):45145–45146. doi: 10.1093/ajcn/79.3.451.
- Florea D.I., Lypetz J.M., Millen M.E., Sáez L., de la Cruz A.P., Planells P. et al. We and zinc. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):691–700. doi: 10.3305/nh.2012.27.3.5697.
- Mukhina YU.G., Klyuchnikov S.O., Netrebenko O.K., Shcheplyagina L.A. *Clinical significance of zinc metabolism disorders. Author's lectures on pediatrics*. 2005. Available at: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>. (In Russ.)
- Allen S.J., Okoko B., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub2.
- Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
- Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Kolaček S., Shamir R., Vandenas Y., Weizman Zvi. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531–539. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
- Shornikova A., Casas I.A., Isolauri E., Mykkänen H., Vesikari T. Lactobacillus Reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(4):399–404. doi: 10.1097/00005176-199704000-00008.
- Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S., Ciruzzi F., Indrio F., Masciale A. et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):363–369. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
- The treatment of iarrhea – a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2005. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209>.
- Gainey M., Barry M., Levine A.C., Nasrin S. Developing a Novel Mobile Health (mHealth) Tool to Improve Dehydration Assessment and Management in Patients with Acute Diarrhea in Resource-Limited Settings. *R I Med J*. 2019;102(7):36–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480818/>.
- 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.
- Falszewska A., Dziechciarz P., Szajewska H. Diagnostic accuracy of clinical dehydration scales in children. *Eur J Pediatrician*. 2017;176(8):1021–1026. doi: 10.1016/j.lpm.2007.10.014.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: 79166020368@yandex.ru

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

Камилова Алтиной Турсуновна, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, пр. Талант, д. 3; e-mail: okamilova@mail.ru

Дедикова Ольга Валерьевна, менеджер по развитию педиатрического направления, ООО «Дельта Медикел»; 123001, Россия, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1; e-mail: olga.dedikova@swixbiopharma.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Honoured Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Altinoy T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med), Professor, head of the Department of Gastroenterology and Nutritional Sciences, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 3, Talant passage, Chimbay-2 community, Tashkent, 00179, Republic of Uzbekistan; e-mail: okamilova@mail.ru

Olga V. Dedikova, pediatric development manager, Delta Medical LLC; 4, bldg. 1, Trekhprudny lane, Moscow, 123001, Russia; e-mail: olga.dedikova@swixbiopharma.com

Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей

Н.Г. Колосова✉, ORCID: 0000-0001-5071-9302, e-mail: kolosovan@mail.ru

И.В. Гребенева, e-mail: IrinG@rambler.ru

В.Д. Денисова, e-mail: veronikad_91@list.ru

Е.М. Максимова, e-mail: katrimax@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Резюме

Острые инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, занимают существенное место в респираторной патологии детского возраста. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей в 4–5 раз выше, чем среди взрослого населения, и составляет более 90% от всех регистрируемых в России инфекционных и паразитарных заболеваний. Наиболее высокие показатели ОИДП отмечаются у детей дошкольного возраста, особенно в первые три года жизни. Как и у взрослых, детский кашель, описываемый как симптом «инфекции верхних дыхательных путей» или «острого бронхита», является наиболее часто диагностируемым острым проявлением в первичной медицинской помощи. Эти 2 диагноза представляют 75% всех случаев кашля. Этиологическими агентами при остром бронхите являются чаще респираторные вирусы: аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус человека, вирус Коксаки, вирус простого герпеса и др. Лекарственная терапия кашля назначается, когда отмечается малопродуктивный кашель, который не выполняет свою защитную функцию, то есть не способствует очищению дыхательных путей, и направлена на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости) и увеличение тем самым эффективности кашля. Основные группы мукоактивных препаратов, которые обычно в этом случае рассматриваются, – это муколитики, мукорегуляторы, мукокинетики, отхаркивающие средства, а также комбинированные препараты. Комбинированные лекарственные средства, создаваемые для устранения различных звеньев патогенеза респираторных заболеваний, сопровождающихся малопродуктивным кашлем и бронхообструкцией, заслуживают пристального внимания в связи с возможностью применять несколько активных действующих веществ в фиксированных лекарственных комбинациях с точными дозировками и доказанной клинической эффективностью, уменьшая количество одновременно принимаемых лекарственных средств, снижая риск развития нежелательных явлений. Пероральный прием комбинированных препаратов приобретает особую актуальность в условиях, когда невозможно проведение ингаляционной терапии.

Ключевые слова: острые инфекции дыхательных путей, дети, мукоактивные препараты, комбинированные препараты, острый бронхит, аскорил экспекторант

Для цитирования: Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Максимова Е.М. Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей. *Медицинский совет*. 2020;(10):42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-42-47.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children

Natalya G. Kolosova✉, ORCID: 0000-0001-5071-9302, e-mail: kolosovan@mail.ru

Irina V. Grebeneva, e-mail: IrinG@rambler.ru

Veronika D. Denisova, e-mail: veronikad_91@list.ru

Ekaterina M. Maksimova, e-mail: katrimax@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Acute respiratory tract infections accompanied by cough play a significant role in respiratory pathology in childhood. The incidence of acute respiratory infections among children is 4–5 times higher than among the adult population and accounts for more than 90% of all infectious and parasitic diseases registered in Russia. The highest rates of acute respiratory infections are observed among children of preschool age, especially in the first three years of life. As in adults, children's cough, described as a symptom of «upper respiratory infection» or «acute bronchitis», is the most commonly diagnosed acute manifestation in primary care. These 2 diagnoses represent 75% of all cough cases. The most common etiological agents in acute bronchitis are respiratory viruses: adenovirus, influenza viruses and parainfluenza viruses, respiratory syncytial virus, rhinovirus, human Bocavirus, Coxsackievirus, herpes simplex virus, etc. Drug therapy for coughing is prescribed when there is a nonproductive cough that does not perform its protective function, meaning it does not contribute to the purification of the respiratory tract, and is aimed at dilution of sputum, reducing its adhesiveness (viscosity) and thus increase the effectiveness of coughing. The main groups of mucoactive drugs that are usually considered in this case are mucolytics, mucoregulators, mucokinetics, expectorants, and combination drugs. Combination drugs created to eliminate various elements of pathogenesis of respiratory diseases, accompanied by a nonproductive cough and bronchoobstruction, deserve close attention due to the possibility of using several active substances in fixed drug combinations with accurate dosages and proven clinical effectiveness, reducing the number of simultaneously taken drugs, reducing the risk of

developing undesirable events. Oral administration of combined medicines becomes especially important in conditions when inhalation therapy is impossible.

Keywords: acute respiratory infections, children, mucocactive drugs, combination drugs, acute bronchitis, ascoril expectorant

For citation: Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Maksimova E.M. Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):42–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-42-47.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции дыхательных путей стабильно занимают лидирующее положение среди заболеваний в детском возрасте. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей в 4–5 раз выше, чем среди взрослого населения, и составляет более 90% от всех регистрируемых в России инфекционных и паразитарных заболеваний. Наиболее высокие показатели ОИДП отмечаются у детей дошкольного возраста, особенно в первые три года жизни [1].

Известно более 180 различных вирусов, приводящих к развитию острой респираторной инфекции (ОРИ), но постоянно появляются новые штаммы вирусных инфекций. В детском возрасте наиболее частыми возбудителями являются риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, ротавирусы, норовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, а в летний период – энтеровирусы, коронавирусы [2]. При ОРИ клиническая симптоматика в основном схожа [3]:

- общие симптомы: лихорадка, интоксикация;
- локальные симптомы, обусловленные поражением конкретных отделов респираторной системы: риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония.

Кашель – второй по частоте симптом после насморка, чаще регистрируется у детей дошкольного возраста: двое из трех детей в возрасте от 0 до 4 лет посещают врача не реже одного раза в год с острыми респираторными инфекциями и 3/4 из них будут кашлять [4, 5]. При этом кашель представляет собой защитный рефлекс при нарушении мукоцилиарного клиренса, направленный на освобождение дыхательных путей от бронхиальной секреции, патологического инородного содержимого, раздражающих веществ, продуктов воспаления [6]; может появляться при заболеваниях как верхних, так и нижних дыхательных путей. Вначале заболевания он, как правило, сухой, по мере разрешения процесса становится влажным, что является хорошим знаком включения защитных механизмов [3, 6]. Задача врача – повысить эффективность кашля, если это необходимо.

Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными (инфекционными) поражениями дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у больных с заболеваниями лор-органов (синуситы, риниты). В то же время продуктивный кашель может оказаться неэффективным, то есть по ряду причин не выполняющим свою

дренажную функцию (в их числе недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, например, у больных бронхиальной астмой, выраженная бронхиальная обструкция и т. д.).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в клинический диагноз при острых респираторных инфекциях необходимо включать указание топики поражения, этиологии (если это возможно), ведущих клинических синдромов, характер и тяжесть течения. Все методы этиологической диагностики имеют ретроспективный характер или, как правило, не проводятся, поэтому при назначении терапии руководствуются клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией [1].

Как и у взрослых, детский кашель, описываемый как симптом «инфекции верхних дыхательных путей» или «острого бронхита», является наиболее часто диагностируемым острым проявлением в первичной медицинской помощи. Эти 2 диагноза представляют по крайней мере 75% всех случаев кашля. Из других причин астма является наиболее распространенной; другие потенциально опасные причины встречаются гораздо реже [7].

ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Острый бронхит – острое воспаление слизистой оболочки бронхов, обычно вирусной природы, не требующее лечения антибиотиками. При наличии диффузной бронхиальной обструкции заболевание классифицируется как острый обструктивный бронхит [1, 8].

Этиологическими агентами при остром бронхите являются чаще респираторные вирусы (табл. 1). Острый бронхит бактериальной этиологии обычно возникает как осложнение ОРИ или на фоне неблагоприятного воздействия на респираторную систему: табачный дым (активное и пассивное курение), вдыхание аэрополлютантов, первичная аспирация пищи, гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергические заболевания [3].

Диагностика острого бронхита не представляет трудностей и заключается в оценке основных симптомов (кашель сухой или влажный на фоне ОРИ, с повышением температуры или без, наличие разнокалиберных влажных хрипов в легких) и наличия бронхиальной обструкции, а также исключение внебольничной пневмонии (рис. 1).

ВЫБОР ТЕРАПИИ ОСТРОГО БРОНХИТА

Подходы к терапии острого бронхита у детей включают соблюдение режима, особенно в период лихорадки, адекватную гидратацию, увлажнение воздуха в комнате

● **Таблица 1.** Этиология острого бронхита у детей
 ● **Table 1.** Etiology of acute bronchitis in children

Вирусы – 90%	Аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус человека, вирус Коксаки, вирус простого герпеса и др.
Бактерии	Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumonia, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis и др.

ребенка. Медикаментозная терапия направлена на облегчение основных симптомов заболевания – муколитическая терапия, по показаниям – жаропонижающая, этиотропная (противовирусная или антибактериальная).

Клинические рекомендации Минздрава по лечению острого бронхита у детей рекомендуют при сохранении температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$ более 3 суток решать вопрос о необходимости дообследования (общий анализ крови, рентгенография органов грудной клетки или иного, по показаниям) и назначения антибактериальной терапии [8].

Общие показания к антибактериальной терапии [9]:

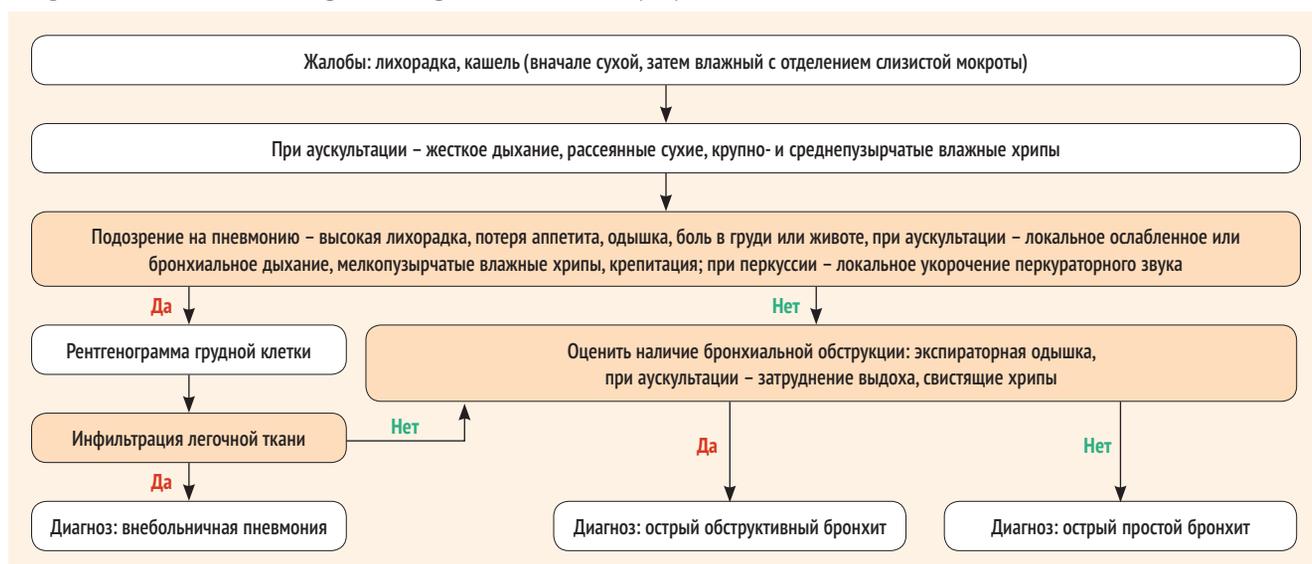
- выявление микоплазменной или хламидийной инфекции;
- признаки бактериальной инфекции (гнойная мокрота, фебрильная лихорадка $\geq 38,1^\circ\text{C}$, проявления общей интоксикации – слабость, сонливость, недомогание, головная боль, потеря аппетита; в анализах крови может отмечаться лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, СОЭ и специфического маркера бактериального воспаления прокальцитонина);
- иммунодефицит или прием иммуносупрессивных препаратов;
- преморбидная патология, предрасполагающая к развитию пневмонии;
- сохранение симптоматики до 10 дней от начала заболевания.

Лекарственная терапия кашля назначается, когда отмечается малопродуктивный кашель, который не выполняет

свою защитную функцию, то есть не способствует очищению дыхательных путей, и направлена на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости) и увеличение тем самым эффективности кашля [10]. Основные группы мукоактивных препаратов, которые обычно в этом случае рассматриваются, – это муколитики, мукорегуляторы, мукокинетики, отхаркивающие средства, а также комбинированные препараты. Ряд препаратов к тому же может обладать опосредованным мукоактивным действием (табл. 2) [11].

Комбинированные лекарственные средства, создаваемые для устранения различных звеньев патогенеза респираторных заболеваний, сопровождающихся малопродуктивным кашлем и бронхообструкцией, заслуживают пристального внимания в связи с возможностью применения нескольких активных действующих веществ в фиксированных лекарственных комбинациях с точными дозировками и доказанной клинической эффективностью [12]. Применение таких многокомпонентных препаратов позволяет повышать комплаентность пациентов, обеспечивая максимальную эффективность комплексной фармакотерапии с включением всех ее компонентов в единую дозированную лекарственную форму. Аскорил экспекторант является комбинированным препаратом, в составе которого сальбутамол, бромгексин и гвайфенезин воздействуют на различные звенья патогенеза бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, образованием трудноотделяемого вязкого секрета; позволяет сочетать свойства бронхолитика, муколитика, отхаркивающего средства (рис. 2) [12, 13]. Важным механизмом действия сальбутамола, кроме бронхолитического, является стимуляция мукоцилиарного клиренса – увеличение секреции серозного компонента и уменьшение вязкости бронхиальной слизи, активация реснитчатого эпителия. Кроме того, препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей. Применение

● **Рисунок 1.** Алгоритм диагностики острого бронхита у детей (J20)
 ● **Figure 1.** Acute bronchitis diagnostics algorithm in children (J20)



- **Таблица 2.** Основные группы мукоактивных препаратов
- **Table 2.** Main groups of mucoactive drugs

Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие
Классические: Ацетилцистеин, Эрдостеин	Карбоцистеин, Карбоцистеина лизин	Бромгексин Амброксол	Секретомоторные средства Гипертонические растворы Гвайфенезин, Фитопрепараты
Пептидные: Дорназа альфа, другие ферменты			Комбинированные препараты Гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин
Другие препараты – препараты с опосредованным мукоактивным действием			
Глюкокортикостероиды • Бронхолитики • Сурфактант • Релиз-активные препараты • Средства клинической гомеопатии • Макролиды и др.			

комбинированных препаратов позволяет уменьшить экономическую составляющую лечения и улучшить приверженность пациентов к назначенной терапии.

Ментол (левоментол), входящий в состав сиропа Аскорил в качестве вспомогательного компонента, оказывает эффект в основном вследствие рефлекторных реакций, связанных с раздражением чувствительных нервных окончаний: легкое рефлекторное сосудорасширяющее, мягкое спазмолитическое, легкое мочегонное, потогонное действие. Оказывает мягкий седативный эффект при повышенной возбудимости, нарушении сна, раздражении чувствительных рецепторов слизистых оболочек, стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает слабыми антисептическими свойствами вследствие неизбирательного действия на микробные клетки [12].

Указанные компоненты обладают синергичным действием, улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение/исчезновение кашля¹.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Информация от 25.02.2020 г.

Проведенные клинические исследования продемонстрировали, что назначение Аскорила экспекторанта у детей с острыми респираторными заболеваниями, протекающими с кашлем, снижает длительность заболевания, уменьшает проявления бронхиальной гиперреактивности, способствует более быстрому клиническому выздоровлению по сравнению с монокомпонентной терапией, что, в свою очередь, снижает риск неадекватного использования системных антибиотиков [13, 14]. Показано, что при лечении препаратом Аскорил его эффективность была хорошей и высокой в 96% случаев [15]. К тому же в рекомендуемых дозах комбинация «сальбутамол + гвайфенезин + бромгексин» является безопасной при лечении кашля у детей. Исследования показали, что Аскорил является безопасным препаратом при лечении ОРВИ у длительно и часто болеющих детей [13]. Крайне редко у некоторых пациентов отмечаются тремор и учащенное сердцебиение, проходящие сразу после отмены препарата или уменьшения дозы. Эти побочные эффекты обусловлены прежде всего входящим в состав сиропа Аскорил сальбутамолом, обладающим высокой абсорбцией при пероральном приеме. В связи с этим Аскорил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метилксантины, ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты (вероятность возникновения тахикардии, падения артериального давления). Не рекомендуется принимать одновременно с неселективными β-адреноблокаторами².

Данный комбинированный отхаркивающий препарат с фиксированными дозами бромгексина гидрохлорида, гвайфенезина и сальбутамола сульфата **показан для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями**, включающими, наряду с другими, следующие³:

- острый бронхит, включая трахеобронхит;
- острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами;
- хронический бронхит без дополнительного уточнения (БДУ);

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Информация от 25.02.2020 г.

³ Там же.

- **Рисунок 2.** Механизм действия препарата Аскорил
- **Figure 2.** Mechanism of action of the drug Acoril

Сальбутамол

- Стимулирует мукоцилиарный клиренс и активность реснитчатого эпителия
- Стимулирует секрецию мокроты
- Стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей
- Расширяет бронхи
- Способствует торможению выброса медиаторов воспаления

Бромгексин

- Оказывает муколитическое и отхаркивающее действие посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов
- Оказывает небольшое самостоятельное противокашлевое действие
- Активируя реснички мерцательного эпителия, способствует выведению мокроты

Гвайфенезин

- Стимулирует секрецию жидких частей бронхиальной слизи
- Увеличивает объем мокроты
- Уменьшает вязкость мокроты
- Повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи
- Мягкое успокаивающее действие – снижает тревожность, уменьшает психогенную вегетативную симптоматику
- Отхаркивающий эффект за счет рефлекторной стимуляции секреции бронхиальных желез и активации реснитчатого эпителия в бронхах

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- астматический бронхит;
- пневмония.

У детей с 2 до 6 лет Аскорил назначается в сиропе в дозе 5 мл 3 раза в день, с 6 до 12 лет по 5-10 мл 3 раза в день, с 12 лет по 10 мл 3 раза в день [в 10 мл сиропа входят сальбутамол (2 мг), бромгексина гидрохлорид (4 мг), гвайфенезин (100 мг)], также с 6 лет до 12 лет препарат может назначаться в виде таблеток по 1/2 или 1 таблетке 3 раза в день, с 12 лет по 1 таблетке 3 раза в день⁴.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. Режим доступа: <http://grls.srosmzdrav.ru/grls.aspx>. Информация от 25.02.2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Аскорил является препаратом, содержащим комбинацию веществ, оказывающих одновременно бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое действие. Применение комбинации активных препаратов позволяет уменьшить количество одновременно принимаемых лекарственных средств, а минимальные концентрации действующих веществ в их составе позволяют снизить и риск развития нежелательных явлений. Пероральный прием Аскорила приобретает особую актуальность в условиях, когда невозможно проведение ингаляционной терапии. 

Поступила / Received 02.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2020

Принята в печать / Accepted 20.06.2020

Список литературы

1. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ильенкова Н.А. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2018. 200 с.
2. O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P., Whitley D.M., Acworth J. P., Phillips N. et al. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(3):373–381. doi: 10.1002/ppul.23527.
3. 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.
4. Hay A.D., Wilson A.D. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2002;52(478):401–409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314298/pdf/12014540.pdf>.
5. Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin Ph. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177485. doi: 10.1371/journal.pone.0177485.
6. 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/pdf/0570315.pdf>.
7. Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A., Redmond N.M., Fletcher M., Peters T.J., Hay A.D. 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.
8. Баранов А.А., Назарова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Куличенко Т.В. и др. *Острый бронхит у детей (КР381)*. 2018. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_239.
9. Дронов И.А., Малахов А.Б. Антибактериальная терапия при острых респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2017;(04):31–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303527>.
10. Stokes D.C., Dozor A.J. *Pediatric Pulmonology, Asthma, and Sleep Medicine*. Elk Grove Village, United States: American Academy of Pediatrics; 2018. 890 p.
11. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В., Дегтярева М.В., Ильенкова Н.А., Калюжин 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>.
12. Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ.* 2013;(7):368–370. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/kombinirovannyi_preparat_askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/.
13. Малахов А.Б., Дронов И.А., Шахназарова М.Д. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) для лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2016;(01):65–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379796>.
14. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(5):313–320. Available at: <https://www.altmetric.com/details/1598558>.
15. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* 2011;(1). Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primenenie_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.

References

1. Geppе N.A., Kozlova L.V., Gorelov A.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Ilyenkova N.A. *Acute respiratory tract infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines*. Moscow: MedCom-Pro; 2018. 200 p. (In Russ.)
2. O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P., Whitley D.M., Acworth J. P., Phillips N. et al. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(3):373–381. doi: 10.1002/ppul.23527.
3. Geppе N.A., Malakhov A.B. (ed.). *Complex approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children: a practical guide for physicians*. Moscow; 2012. 47 p.
4. Hay A.D., Wilson A.D. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2002;52(478):401–409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314298/pdf/12014540.pdf>.
5. Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin Ph. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177485. doi: 10.1371/journal.pone.0177485.
6. 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/pdf/0570315.pdf>.
7. Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A., Redmond N. M., Fletcher M., Peters T.J., Hay A.D. 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.
8. Baranov A.A., Nazarovna-Baranovna L.S., Tatchenko V.K., Bakradze M.D., Polyakova A.S., Kulichenko T.V. et al. *Acute Bronchitis in Children (KR381)*. 2018. (In Russ.) Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_239/
9. Dronov I.A., Malakhov A.B. Antibacterial therapy for acute respiratory infections in children. *Pediatrya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum.* 2017;(04):31–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303527>.
10. Stokes D.C., Dozor A.J. *Pediatric Pulmonology, Asthma, and Sleep Medicine*. Elk Grove Village, United States: American Academy of Pediatrics; 2018. 890 p.
11. Geppе N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V., Degtyareva M.V., Ilyenkova N.A., Kalyuzhin O.V. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum.* 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303529>.
12. Knyazhskaya N.P., Bokov E.V., Tatarskiy A.R. Combined drug Ascoril in the therapy of cough and bronchoobstruction. *RMZH = RMJ.* 2013;(7):368–370. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/kombinirovannyi_preparat_askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/.
13. Malakhov A.B., Dronov I.A., Shakhnazarova M.D. Efficacy and safety of using combined medication (bromhexine + guaiphenesin + salbutamol) for treating the acute respiratory infections in children. *Pediatrya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum.* 2016;(01):65–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379796>.
14. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(5):313–320. Available at: <https://www.altmetric.com/details/1598558>.
15. Geppе N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. Application of combined therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Pедиатрия = Effective Pharmacotherapy. Pедиатрия.* 2011;(1). Available at: https://umedp.ru/articles/primenenie_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Университетская детская клиническая больница, 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

Гребенева Ирина Владимировна, к.м.н., врач-пульмонолог, врач высшей категории, заведующая пульмонологическим отделением, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Университетская детская клиническая больница, 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: IrinG@rambler.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, врач-пульмонолог, Университетская детская клиническая больница, 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: veronikad_91@list.ru

Максимова Екатерина Михайловна, студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, 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. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: katrimax@mail.ru

Information about the authors:

Natalya G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Children's Clinical University Hospital, 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); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: kolosovan@mail.ru

Irina V. Grebeneva, Cand. of Sci. (Med.), pulmonologist, Highest Category Board Certified, Head of the Pulmonology Department, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Children's Clinical University Hospital, 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); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: IrinG@rambler.ru

Veronika D. Denisova, pulmonologist, Children's Clinical University Hospital; 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); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: veronikad_91@list.ru

Ekaterina M. Maksimova, 6th year student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: katrimax@mail.ru

Муколитики в терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике

Э.Л. Рашитова, ORCID: 0000-0003-1450-8254, e-mail: elina-rashitova@gmail.com

А.М. Закирова✉, ORCID: 0000-0003-2976-0807, e-mail: azakirova@gmail.com

А.Г. Кадриев, ORCID: 0000-0001-6895-4036, e-mail: albertka@bk.ru

А.А. Кадриев, e-mail: levis2929@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Резюме

Введение. Муколитические препараты включены в стандарты лечения и клинические рекомендации по ведению детей с респираторными заболеваниями.

Цель. Изучить эффективность мукоактивной терапии путем ее сравнительной оценки в детской практике при респираторной патологии.

Материалы и методы. Обследовано 48 пациентов (средний возраст – 8,6 ± 4,1 лет) с респираторными заболеваниями. Они получали общепринятую терапию и распределены на группы: основная – принимала амброксол (26) в сиропе 15 мг/5 мл трижды в день – 4 дня; группа сравнения – принимала комплексную микстуру от кашля с алтеем (22) трижды в день – 7 дней. Динамический контроль клинических симптомов путем статистического анализа и по специальным шкалам, клиническую симптоматику оценивали на 1, 3, 5, 7 и 10-й дни от начала мукоактивной терапии.

Результаты и обсуждение. Прием амброксола сопровождался выраженным мукоурегирующим эффектом. На 2-й день лечения: значимое облегчение отхождения мокроты ($p = 0,0002$), быстрее купировался сухой кашель ($p = 0,0007$), влажный кашель в периоде выздоровления сохранялся короткое время ($p = 0,003$); к 4–6-му дню лечения значимое уменьшение объема мокроты и периода ее продукции ($p = 0,017$), меньшая продолжительность сухих ($3,82 \pm 0,84$ и $1,79 \pm 0,18$ дня; $p = 0,022$) и влажных хрипов в легких ($3,57 \pm 0,78$ и $1,61 \pm 0,21$ дня; $p = 0,024$). Выраженность сухого кашля в основной группе к 5–7-му дню у детей с аллергопатологией была меньше ($p = 0,0001$). На 7-й день выраженность влажных хрипов у пациентов основной группы составляла $0,08 \pm 0,05$ баллов, а в группе сравнения $0,18 \pm 0,07$ баллов ($p = 0,0003$), продолжительность влажного кашля ($4,4 \pm 0,23$ против $5,71 \pm 0,38$ баллов), отхождение мокроты ($4,63 \pm 0,38$ против $5,74 \pm 0,35$ баллов) и ринорея ($2,69 \pm 0,57$ против $4,42 \pm 0,32$ баллов) ($p < 0,05$).

Выводы. Клиническая эффективность секретолитика подтверждена достоверно быстрым купированием сухого и влажного кашля, интенсивности продукции мокроты.

Ключевые слова: дети, кашель, бронхообструктивный синдром, муколитическая терапия, заболевания респираторного тракта

Благодарность. Авторы выражают благодарность Мороз Татьяне Борисовне, заведующей детским стационаром Государственного автономного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани, за возможность проведения инициативного исследования.

Для цитирования: Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Кадриев А.Г., Кадриев А.А. Муколитики в терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2020;(10):48–54. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-48-54.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mucolytics in the therapy of respiratory diseases in pediatric practice

Elina L. Rashitova, ORCID: 0000-0003-1450-8254, e-mail: elina-rashitova@gmail.com

Alfiya M. Zakirova✉, ORCID: 0000-0003-2976-0807, e-mail: azakirova@gmail.com

Albert G. Kadriev, ORCID: 0000-0001-6895-4036, e-mail: albertka@bk.ru

Amir A. Kadriev, e-mail: levis2929@mail.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Mucolytic drugs are included in treatment standards and clinical guidelines for the management of children with respiratory diseases.

Target. To study the effectiveness of mucoactive therapy through its comparative evaluation in pediatric practice with respiratory pathology.

Materials and methods. A total of 48 patients (mean age 8.6 ± 4.1 years) with respiratory diseases were examined. They received conventional therapy and were divided into groups: the main one took Ambroxol (26) in syrup 15 mg/5 ml three times a day – 4 days; comparison – a complex cough syrup with marshmallow (22) three times a day – 7 days. Dynamic control of clinical symptoms through statistical analysis and on special scales, accounting for clinical symptoms were evaluated out on the 1st, 3rd, 5th, 7th and 10th day from the start of mucoactive therapy.

Results and discussion. The reception of ambroxol was accompanied by a pronounced muco-regulatory effect. On the 2nd day of treatment: significant relief of sputum discharge ($p = 0.0002$), dry cough stopped faster ($p = 0.0007$), wet cough remained in the recovery period for a short time ($p = 0.003$); by the 4th–6th day of treatment, a significant decrease in sputum volume and its production period ($p = 0.017$), shorter duration of dry (3.82 ± 0.84 and 1.79 ± 0.18 days; $p = 0.022$) and wet rales in the lungs (3.57 ± 0.78 and 1.61 ± 0.21 days; $p = 0.024$), the severity of dry cough in the main group by 5–7 days in children with allergopathology was less ($p = 0.0001$). On the 7th day, the severity of wet rales in patients of the main group was 0.08 ± 0.05 points, and in the comparison group 0.18 ± 0.07 points ($p = 0.0003$), the duration of wet cough (4.4 ± 0.23 against 5.71 ± 0.38 points), sputum discharge (4.63 ± 0.38 against 5.74 ± 0.35 points) and rhinorrhea (2.69 ± 0.57 against 4.42 ± 0.32 points) ($p < 0.05$).

Findings. The clinical effectiveness of secretolytics is confirmed by reliably quick relief of dry and wet cough, sputum production intensity.

Keywords: children, cough, bronchial obstructive syndrome, mucolytic therapy, respiratory tract diseases

Acknowledgments. The authors are grateful to Tatyana Borisovna Moroz, head of the children's hospital of the State Autonomous Healthcare Institution of the Central City Clinical Hospital №18, Kazan, for the opportunity to conduct an initiative study.

For citation: Rashitova E.L., Zakirova A.M., Kadriev A.G., Kadriev A.A. Mukolytics in the therapy of respiratory diseases in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):48–54. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-48-54.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди общей патологии в педиатрической практике значительная роль отводится респираторным заболеваниям (РЗ) с характерной высокой контагиозностью и сходными клиническими симптомами, доля которых занимает более 90% случаев инфекционных болезней [1–4]. Существенный вклад в распространенность РЗ вносят социальные факторы: посещение образовательных учреждений, число членов семьи, экономический статус, материальное положение и т. д. [5, 6]. До 90% случаев возбудителями РЗ служат различные вирусы, поражающие дыхательные пути и вызывающие системные проявления инфекции различной степени выраженности [4, 7]. На долю бактерий приходится примерно 10% заболеваний, однако в последнее время педиатрам все чаще приходится сталкиваться с вирусно-бактериальными ассоциациями. Многообразие этиологических факторов, полиморфизм обуславливаемых ими клинических симптомов и форм на фоне тщательного обследования пациента не всегда позволяют верифицировать возбудителя, активировавшего РЗ [8, 9].

Известно, что микробиота легких в физиологических условиях сбалансирована [10] и у здорового человека не способствует размножению патогенных агентов, но при развитии инфекционного поражения ситуация изменяется [11]. Клиническая симптоматика РЗ определяется не только этиологическим фактором, но и рядом других факторов, таких как возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, состояние эпителия и местного иммунитета. Независимо от патологического агента симптомы РЗ во многом схожи наличием в дебюте заболевания синдромов интоксикации и астенического симптомокомплекса. Одним из самых частых проявлений РЗ является кашель [1, 12]. Важной характеристикой кашля служит продуктивность, которая зависит как от нозологии заболевания, так и от фазы воспалительного процесса [13]. При нарушении дренажной функции дыхательных путей создаются условия для развития бронхообструктивного синдрома, инвазии микроорганизмов и колонизации

бронхов условно-патогенной микробиотой [14]. Безусловно, при этом кашель становится единственным эффективным механизмом защиты трахеобронхиального дерева и его санации [1]. Непродуктивность кашля, особенно в раннем возрасте, может быть связана с вязкостью мокроты, слабой выраженностью кашлевого рефлекса, физиологически поверхностным дыханием, изменением бронхиальной проходимости и т. д. [15–17]. Частыми посетителями на приеме у педиатра являются пациенты с жалобой на кашель. При этом врач решает важную задачу по определению диагноза, объема диагностических мероприятий и назначению терапии [18–20].

На сегодняшний день остаются спорными вопросы выбора мукоактивных средств, и среди многообразия препаратов – отхаркивающих рефлекторного действия, муко- и секретолитиков, мукорегуляторов, комбинированных и др. – зачастую сложно отдавать предпочтение тому или иному лекарственному средству [21]. Существующие варианты группировки мукоактивных препаратов также неединообразны, поэтому разделение их на группы условно. Так, один и тот же препарат может оказывать разнонаправленное действие: мукорегуляторное, муколитическое, мукокинетическое и экспекторирующее [22]. Междисциплинарная группа экспертов предложила вариант систематизации мукоактивных средств для детей, основанный на выделении доминирующего эффекта на макроорганизм [23]. Вследствие разнообразия механизмов действия представителей мукоактивных препаратов, каждый из них, помимо главенствующей цели применения, оказывает различные дополнительные эффекты. Яркими представителями мукоактивных препаратов, используемых в педиатрии при лечении кашля, в настоящее время являются амброксол, ацетил- и карбоцистеин. Также применяют препараты, оказывающие опосредованное влияние на качественный и количественный состав мокроты, такие как бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, макролиды и др. При острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, согласно клиническим исследованиям по эффективности и безопасности мукоактивных средств, преимуществами

обладают амброксол и ацетилцистеин [24, 25]. В частности, амброксол и бромгексин способствуют стимуляции альвеолярной секреции, продукции сурфактанта, не активируя рвотный рефлекс [18]. Важно упомянуть их антиоксидантный эффект [14], способность к угнетению адгезивных свойств секрета, деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон секрета трахеи и бронхов [13].

На протяжении последних десятилетий весьма разносторонне изучено действие, оказываемое амброксолом при различных нозологических формах заболеваний органов дыхания у детей. Амброксол представляет собой активный N-деметилированный метаболит бромгексина, оказывающий многогранный эффект: секретомоторное, секретолитическое и отхаркивающее действия. Амброксол увеличивает работу мерцательного эпителия и мукоцилиарный транспорт мокроты. Старт оказываемых действий при приеме внутрь наступает через 30 мин., а экспозиция действия достигает 12 ч в зависимости от дозы. Максимальную концентрацию в плазме крови можно достичь через 1–3 ч, а период полувыведения амброксола из плазмы составляет от 7 до 12 ч. Важно, что амброксол практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта [13].

Использование мукоактивных препаратов с целью профилактики формирования мукостаза, осложнений в виде обструкции бронхов, а также быстрого перевода сухого малопродуктивного кашля во влажный и продуктивный оправданно уже в дебюте заболевания [26]. Как известно, некоторые мукоактивные препараты имеют несколько лекарственных форм с разными способами доставки – внутрь, ингаляционно [14], эндобронхиально. Данный факт важно учитывать при назначении в комплекс лечения острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии) и хронических (бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания) респираторных заболеваний в педиатрической практике [27–29]. Пероральный прием лекарственного средства (сиропы, растворы, шипучие таблетки и др.) удобен для ребенка и родителей. Преимуществом жидких форм является более быстрое всасывание, минимум раздражающего эффекта на слизистую желудочно-кишечного тракта, широкий спектр применения и максимальный возрастной диапазон.

Обязательным элементов купирования респираторного синдрома считают кинезитерапию, применяемую одновременно с муколитической терапией, поскольку снижение вязкости мокроты, как правило, сопряжено с увеличением ее количества. В этом случае мокроту обязательно нужно эвакуировать с использованием специальных дыхательных упражнений, массажа грудной клетки, выполнением постурального дренажа и откашливания [30]. Завершающую суточную дозу любого муколитика рекомендуется давать детям не позже чем за 3–4 ч до сна (примерно до 18:00), для того чтобы перед сном эвакуировать патологический бронхиальный секрет. Для усиления гидратации и муколитического эффекта желателно выпивать достаточное количество жидкости [31]. Муколитические средства хорошо сочетаются с другими

лекарственными средствами, кроме препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс. Актуальным остается решение вопроса о назначении адекватного муколитического препарата в составе комплексной терапии респираторного заболевания у детей.

Цель. Изучить эффективность мукоактивной терапии путем ее сравнительной оценки в детской практике при респираторной патологии.

Задачи:

1. Охарактеризовать клинически кашлевой синдром в педиатрической практике с различными респираторными заболеваниями.
2. Проанализировать клиническую эффективность мукоактивных препаратов и оценить их действие на синдром кашля в педиатрической практике с различными респираторными заболеваниями.
3. Дать показания к проведению мукоактивной терапии в равные фазы различных нозологических форм заболеваний в педиатрической практике с различными респираторными заболеваниями в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях стационара обследовано 48 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст – $8,6 \pm 4,1$ лет) с различными заболеваниями органов дыхания: острый простой и обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, внебольничная пневмония средней степени тяжести. Все пациенты получали общепринятую терапию и в зависимости от вида мукоактивной терапии были распределены на сходные по клинике и возрасту группы. Основная группа получала амброксол (26 пациентов) в сиропе 15 мг/5 мл в возрастной дозировке трижды в день в течение 4 дней; группа сравнения – традиционный фитопрепарат (комплексная микстура от кашля с алтеем) (22 пациента) также в возрастной дозировке трижды в день в течение 7 дней. Проводилось открытое сравнительное исследование в рандомизированных по клинике, возрастному и гендерному составу группах.

Исследование проводили по единому плану, включающему общеклинические методы (анализ данных анамнеза; осмотр), при необходимости привлекали специалистов: оториноларинголога, аллерголога, фтизиатра и др. Динамический контроль выраженности клинических симптомов осуществлялся по специально разработанной шкале, которая включала оценку (в баллах от 0 до 3) выраженности температуры тела, затруднения носового дыхания, ринореи, сухого и влажного кашля, отхождения мокроты, сухих и влажных хрипов. Учет клинической симптоматики проводился в течение 10 дней наблюдения на 1, 3, 5, 7 и 10-й дни от начала мукоактивной терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Определялись средняя арифметическая (M), ошибка средней (m), коэффициент корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительной оценке клинической эффективности секретолитика (амброксол) и традиционного фитопрепарата установлен ряд особенностей. Отмечено, что включение амброксола в комплекс терапии детей с ОРВИ нижних дыхательных путей сопровождалось более существенной положительной динамикой кашлевого синдрома и проявлялось более выраженным мукорегулирующим эффектом, чем при использовании традиционных фитосредств. Так, у детей с острым бронхитом, получавших амброксол, уже на 2-й день лечения наблюдалось более значимое облегчение отхождения мокроты ($p = 0,0002$), быстрее купировался сухой кашель ($p = 0,0007$), влажный кашель в периоде выздоровления сохранялся более короткое время ($p = 0,003$) в отличие от группы сравнения. К 4–6-му дню лечения наблюдалось более значимое уменьшение объема мокроты и периода ее продукции ($p = 0,017$), меньшая продолжительность сухих (соответственно, $3,82 \pm 0,84$ и $1,79 \pm 0,18$ дня; $p = 0,022$) и влажных хрипов в легких (соответственно, $3,57 \pm 0,78$ и $1,61 \pm 0,21$ дня; $p = 0,024$), а влажный кашель в периоде выздоровления сохранялся более короткое время ($p = 0,006$) в отличие от группы сравнения. Следует отметить, что у детей группы сравнения несколько дольше сохранялся сухой кашель, что, по всей видимости, связано с отсутствием стимулирующего эффекта фитопрепарата на секрецию мокроты.

Клинические наблюдения показали, что при ОРВИ нижних дыхательных путей длительность отхождения мокроты при приеме амброксола была больше (соответственно, $5,76 \pm 0,32$ и $4,84 \pm 0,47$ дней; $p = 0,014$).

В ходе исследования определяли также влияние пассивного или активного табакокурения на эффективность исследуемых препаратов. Выявлены корреляционные взаимосвязи между активным курением и выраженностью сухого ($r = \text{от } -0,31 \text{ до } -0,67$) и влажного кашля ($r = \text{от } 0,34 \text{ до } 0,68$), продукции мокроты ($r = \text{от } 0,36 \text{ до } 0,59$), сухих хрипов ($r = 0,25$), влажных хрипов ($r = -0,29$), а также между пассивным табакокурением и отделением мокроты ($r = 0,33$) и интенсивностью сухих хрипов ($r = 0,35$). Установлено, что под воздействием табачного дыма клиническая эффективность отхаркивающей терапии снижалась, особенно у активных курильщиков. У детей, подверженных воздействию табачного дыма, отмечалось более значимое и длительное продуцирование мокроты, чем у неэкспонированных ($p = 0,008$).

Таким образом, наши данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности амброксола в качестве мукорегулирующего и муколитического средства у детей как с ОРВИ нижних дыхательных путей, так и обострением хронических бронхолегочных заболеваний. Табакокурение, особенно активное, оказывает существенное негативное влияние на лечение детей с ОРВИ нижних дыхательных путей и обострениями хронических бронхолегочных заболеваний.

Муколитический эффект амброксола, клинически характеризующийся появлением влажного кашля и про-

дуцированием мокроты, у всех обследованных детей постепенно увеличивался к 3–5-му дню от начала лечения ($p = 0,046$). У детей с острым бронхитом наблюдалось более быстрое купирование сухих хрипов в легких (к 3–5-му дню; $p = 0,023$) по сравнению с динамикой уменьшения количества влажных хрипов.

Выраженность сухого кашля на фоне лечения амброксолом к 5–7-му дню у детей с аллергопатологией была меньше ($p = 0,0001$).

Аналогичная ситуация была выявлена и при сопоставлении динамики степени выраженности катаральных симптомов. Так, выраженность влажных хрипов в легких при использовании фитопрепарата была достоверно выше во все дни наблюдения. На 7-й день наблюдения выраженность влажных хрипов в легких у больных, получавших отхаркивающий амброксол, составляла $0,08 \pm 0,05$ баллов, а в группе сравнения – $0,18 \pm 0,07$ баллов ($p = 0,0003$).

Кроме этого, нами сравнивался клинический эффект при использовании исследуемых препаратов. Установлены различия в длительности всех катаральных симптомов, которые свидетельствовали о большей клинической эффективности амброксола. Эти различия были достоверными в отношении продолжительности влажного кашля ($4,4 \pm 0,23$ против $5,71 \pm 0,38$ баллов), отхождения мокроты ($4,63 \pm 0,38$ против $5,74 \pm 0,35$ баллов) и ринореи ($2,69 \pm 0,57$ против $4,42 \pm 0,32$ баллов) ($p < 0,05$). Эффективность этих препаратов различалась при сопоставлении динамики степени выраженности катаральных симптомов. Так, было показано более выраженное воздействие амброксола на кашлевой синдром при ОРВИ нижних дыхательных путей. Однако на фоне лечения данным препаратом выявлено более значимое продуцирование мокроты (к 5-му дню), а также некоторое увеличение выраженности влажных хрипов в легких (к 3-му дню) в отличие от фитопрепарата.

Таким образом, выявлено, что мукоактивное средство амброксол обладает высокой клинической эффективностью у детей, особенно в начальном периоде ОРВИ (в первые 2–4 дня). У детей с аллергопатологией на фоне лечения амброксолом выраженность сухого кашля к 5–7-му дню была меньше.

На 5-й день терапии амброксолом лишь у 15,7% детей еще отмечался сухой кашель. Снижение интенсивности сухих хрипов в легких в основной группе было более значимым, чем в группе сравнения (соответственно, на 3-й день лечения – $0,03 \pm 0,02$ и $0,32 \pm 0,08$ баллов; на 5-й день лечения – $p = 0,0006$). У детей, получавших амброксол, наблюдалось более быстрое снижение повышенной температуры тела начиная с 3-го дня лечения ($p = 0,036$).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клинической эффективности включения в комплексную терапию у детей с болезнями органов дыхания исследуемых препаратов свидетельствует о высокой эффективности амброксола у детей с сухим кашлем, сухими хрипами в легких вследствие острой инфекции нижних дыхательных путей независимо от возраста.

Согласно ранжированию по степени влияния на различные патологические симптомы, одним из эффектив-

ных мукоактивных препаратов по одновременному положительному влиянию на носовое дыхание и выделения из носа, на влажный кашель, отделение мокроты и купирование влажных хрипов в легких оказался амброксол. Следует отметить, что амброксол характеризуется как препарат, обладающий быстрым фармакодинамическим действием, способствуя нормализации количества, состава и реологических свойств секрета. Важным является также то, что у препарата имеется посттерапевтический эффект по окончании 4-дневного курса лечения – нормализация вязкости, эластичности секрета и мукоцилиарного транспорта сохранялись в течение 8–10 дней, что является оптимальным для длительной терапии хронических заболеваний легких.

С целью оценки клинической эффективности исследуемых препаратов в зависимости от возраста мы проанализировали две возрастные группы пациентов с ОРИ нижних дыхательных путей: дети в возрасте 2–7 лет и 8–17 лет. В результате исследования было доказано, что амброксол имеет более высокую клиническую эффективность у детей школьного возраста, по сравнению с дошкольниками, что, очевидно, объясняется возрастными особенностями формирования секреторного аппарата бронхов и системы местного иммунитета.

Амброксол при совместном применении с амоксицилином у пациентов достоверно быстрее приводил к улучшению характера кашля, исчезновению одышки, а также изменению характера мокроты (от гнойной до прозрачной слизистой). Количество дневной мокроты также было достоверно больше в основной группе ($p < 0,01$). Данный факт мы склонны объяснить положительным влиянием амброксола на проникновение антибактериального препарата в легочную ткань и бронхиальное дерево.

Таким образом, на основании выявленных клинических характеристик, а также оценки эффективности изучаемых препаратов должны разрабатываться показания и принципы дифференцированной мукоактивной терапии детей с заболеваниями органов дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференцированный подход к назначению мукоактивных препаратов при болезнях органов дыхания у детей должен учитывать характер патологии (инфекционный и/или аллергический), характер и выраженность кашля, отделяемой мокроты, сочетанность поражения верхних и нижних дыхательных путей, возраст пациента, наличие неблагоприятных факторов окружающей среды

(табакокурение), состояние местной иммунологической защиты. Детям с острыми и повторными респираторными инфекциями нижних дыхательных путей, сопровождающимися диффузными влажными хрипами в легких (гиперпродукция мокроты), показан секретолитический мукоактивный препарат Лазолван. При сочетании острой респираторной инфекции верхних и нижних дыхательных путей у детей с сопутствующей аллергопатологией (аллергический ринит, атонический дерматит), а также при острой респираторной инфекции нижних дыхательных путей, сопровождающейся сухим кашлем, эффективны препараты, содержащие амброксол. Комплексный положительный эффект мукоактивной терапии достигается при рациональном (по показаниям) ее сочетании с антибактериальными средствами, базисной противоаллергической терапией (при необходимости), достаточной гидратацией, увлажнением дыхательных путей, ингаляционной, кинезитерапией и физиотерапией, а при наличии бронхообструктивного синдрома также с применением бронхолитических средств.

Таким образом, мукоактивные препараты, применяемые у детей при ОРИ, являются важным звеном комплекса медикаментозной коррекции, направленной на восстановление мукоцилиарного клиренса, эффективной экспекторации и купирование кашля.

Нами сделаны выводы:

1. Клиническая эффективность мукоактивной терапии в педиатрической практике с различными респираторными заболеваниями определяется характером патологии (инфекционный или аллергический), характером и выраженностью кашля, мокроты, миксом поражения верхних и нижних дыхательных путей, возрастом пациента, действием неблагоприятных факторов внешней среды (пассивное табакокурение).
2. Включение мукоактивного препарата амброксол в комплекс терапии острых респираторных инфекций сопровождается более существенной положительной динамикой кашлевого синдрома, чем при использовании традиционного фитосредства.
3. У детей в качестве мукоактивного средства высоко клинически эффективен секретолитик (амброксол), что подтверждается достоверно более быстрым уменьшением сухого и влажного кашля, интенсивностью продуцирования мокроты, причем этот эффект наиболее отчетлив у детей с аллергопатологией. 

Поступила / Received 05.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2020

Принята в печать / Accepted 05.06.2020

Список литературы

1. Геппе Н.А., Дронов И.А., Баяндина Г.Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. *Доктор.Ру*. 2017;(4):14–18. Режим доступа: <https://www.journaldoctor.ru/upload/iblock/598/2.pdf>.
2. Геппе Н.А., Глухова М.В., Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Шаталова С.И., Шахназарова М.Д. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Доктор.Ру*. 2015;(13):59–63. Режим доступа: <https://rusmg.ru/images/13.pdf>.
3. Геппе Н.А., Крылова Н.А., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А. Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей. *Доктор.Ру*. 2016;(6):47–51. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/napravlenie-sovershenstvovaniya-terapii-orvi-u-detey/>.
4. Самсыгина Г.А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2013;92(3):38–42. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/329/2013_3_3697.pdf.
5. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., Гребнева И.В., Родионова О.В. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания. *РМЖ*. 2016;(3):130–135. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostryy-bronhit-vliyanie-skhem-terapii-na-techenie-zabolevaniya/>.

6. Заплатников А.Л., Кориод Н.В., Гирина А.А., Коровина Н.А. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра: вопросы рациональной терапии. *PMЖ*. 2014;(5):374–378. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_v_praktike_vracha-pediatra_voprosy_ratsionalnoy_terapii/.
7. Закирова А.М., Пикзуа О.И., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л. Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(17):122–128. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-122-128.
8. Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С., Воробьева Д.А., Агеева М.Р., Горелов А.В. и др. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):43–50. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4564.pdf.
9. Demoulin-Alexikova S., Plevkova J., Mazurova L., Zatko T. Impact of Air Pollution on Age and Gender Related Increase in Cough Reflex Sensitivity of Healthy Children in Slovakia. *Front Physiol*. 2016;7:54. doi: 10.3389/fphys.2016.00054.
10. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
11. Bjarsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013;(136):1–58. doi: 10.1111/apm.12099.
12. Закирова А.М., Рашитов Л.Ф., Садриева Л.Н., Шаяпова Д.Т., Рашитова Э.Л. Современная парадигма применения противокашлевых препаратов у детей – взгляд педиатра. *Поликлиника*. 2019;(2_58):55–58. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/20191\(2\)/55.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/20191(2)/55.pdf).
13. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей. *PMЖ*. 2013;(24):1153. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Differencirovannyj_podhod_k_terapii_kashlya_u_detey/.
14. Fenne N.A., Малахов А.Б., Зайцева О.В., Дегтярева М.В., Иленькова Н.А., Калужин О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Лечащий врач*. 2018;(3):61–66. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436930/>.
15. Косенкова Т.В. Особенности муколитической терапии в педиатрической практике. Лекция. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):54–59. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/clinical-practice-in-pediatrics/2016/volume-11-issue-4/28978>.
16. Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. *Медицинский совет*. 2016;(16):68–72. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-68-72.
17. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):88–91. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-kashlya-pri-ostryh-respiratornyh-infektsiyah-u-chasto-boleyuschih-detey/viewer>.
18. Иленькова Н.А. Кашель у детей: причины, диагностические подходы, лечение. *Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum)*. 2018;(1):57–62. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-u-detey-prichiny-diagnosticheskie-podhody-lechenie/viewer>.
19. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *PMЖ*. 2011;(23):1450. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Farmakologicheskie_podhody_k_protivokashlevoj_terapii/.
20. Карпова Е.П. Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(6):61–67. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12374/>.
21. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожагарлова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;2(56):45–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16375660>.
22. Новикова Л., Баранова О., Илькович Ю. Применение ацетилцистеина в клинической пульмонологии. *Врач*. 2014;(2):13–16. Режим доступа: <http://pulmo.rusvrach.ru/archive/vrach-2014-02-05.pdf>.
23. Fenne N.A., Малахов А.Б., Зайцева О.В., Дегтярева М.В., Иленькова Н.А., Калужин 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://pediatra.orscience.ru/upload/iblock/612/6128f42572ced93d01325a06d3629d39.pdf>.
24. Shields M.D., Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough*. 2013;9(1):11. doi: 10.1186/1745-9974-9-11.
25. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Weir K., Grant C.C., Irwin R.S. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2017;151(4):875–883. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.025.
26. Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(4):509–513. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1391.
27. Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung*. 2016;194(1):9–14. doi: 10.1007/s00408-015-9815-6.
28. Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д., Шаталина С.И. Диагностика и лечение кашля у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):140–143. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-140-143.
29. Decramer M., Janssens W. Mucoactive therapy in copd. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):134–140. doi: 10.1183/09059180.0000361.
30. Симонова О.И. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;1(10):153–159. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/556>.
31. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(4):136–141. doi: 10.15690/vsp.v12i4.741.

References

1. Geppé N.A., Dronov I.A., Bayandina G.N. Approaches to Treating Acute Respiratory Infections in Children. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2017;(4):14–18. (In Russ.) Available at: <https://www.journaldoctor.ru/upload/iblock/598/2.pdf>.
2. Geppé 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 = Doctor.Ru*. 2015;(13):59–63. (In Russ.) Available at: <https://rusmg.ru/images/13.pdf>.
3. Geppé N.A., Krylova N.A., Tyurina E.N., Yablokova E.A. Ways to Improve Treatment Options for Acute Respiratory Viral Infections in Children. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2016;(6):47–51. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/napravlenie-sovershenstvovaniya-terapii-orvi-u-detey/>.
4. Samsygina G.A. Modern treatment of acute respiratory infections in children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2013;92(3):38–42. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/329/2013_3_3697.pdf.
5. Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N., Grebneva I.V., Rodionova O.V. Acute bronchitis: the effect of the treatment regimen on the course of the disease. *RMZH = RMJ*. 2016;(3):130–135. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostryy-bronkhit-vliyaniye-skhemy-terapii-na-techenie-zabolevaniya/>.
6. Zaplatnikov A.L., Korioid N.V., Girina A.A., Korovina N.A. Acute respiratory viral infections in the practice of a pediatrician: issues of rational therapy. *RMZH = RMJ*. 2014;(5):374–378. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_v_praktike_vracha-pediatra_voprosy_ratsionalnoy_terapii/.
7. Zakirova A.M., Pikuza O.I., Volyanuk E.V., Rashitova E.K. Modern approaches to the prescription of mucolytics and expectorants in the daily pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):122–128. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-122-128.
8. Yatsyshina S.B., Spichak T.V., Kim S.S., Vorobyova D.A., Ageeva M.R., Gorelov A.V. et al. Identification of respiratory viruses and atypical bacteria in patients with pneumonia and healthy children over a ten-year observation period. *Pediatriya = Pediatrics*. 2016;95(2):43–50. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4564.pdf.
9. Demoulin-Alexikova S., Plevkova J., Mazurova L., Zatko T. Impact of Air Pollution on Age and Gender Related Increase in Cough Reflex Sensitivity of Healthy Children in Slovakia. *Front Physiol*. 2016;7:54. doi: 10.3389/fphys.2016.00054.
10. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
11. Bjarsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013;(136):1–58. doi: 10.1111/apm.12099.
12. Zakirova A.M., Rashitov L.F., Sadrieva L.N., Shayapova D.T., Rashitova E.L. The modern paradigm of the use of antitussive drugs in children is the view of a pediatrician. *Poliklinika = Clinic*. 2019;(2_58):55–58. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/20191\(2\)/55.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/20191(2)/55.pdf).
13. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. A differentiated approach to cough therapy in breast cancer. *RMZH = RMJ*. 2013;(24):1153. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Differencirovannyj_podhod_k_terapii_kashlya_u_detey/.
14. Geppé N.A., Malakhov A.B., Zaitseva O.V., Degtyareva M.V., Ilyenkova N.A., Kaluzhin O.V. et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2018;(3):61–66. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436930/>.
15. Kosenkova T.V. Features of mucolytic therapy in pediatric practice. Lecture. *Q. practical pediatrics*. 2016;11(4):54–59. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/clinical-practice-in-pediatrics/2016/volume-11-issue-4/28978>.
16. Zaitseva O.V. Cough in children: rational choice of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):68–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-68-72.

17. Safina A.I. Treatment of cough in acute respiratory infections in frequently ill children. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2014;13(1):88–91. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-kashlya-pri-ostroyh-respiratornyh-infektsiyah-u-chasto-boleyuschih-detey/viewer>.
18. Ilyenkova N.A. Cough in children: causes, diagnostic approaches, treatment. *Pediatriya (Prilozhenie k zhurnalnu Consilium Medicum) = Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(1):57–62. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-u-detey-prichiny-diagnosticheskie-podhody-lechenie/viewer>.
19. Okovityi S.V., Anisimova N.A. Pharmacological approaches to antitussive therapy. *RMZH = RMJ*. 2011;(23):1450. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Farmakologicheskie_podhody_k_protivokashlevoy_terapii/.
20. Karpova E.P. A new solution to the problem of choosing a drug for pathogenetically substantiated cough therapy in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2015;10(6):61–67. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12374/>.
21. Melnikova I.M., Misernitsky Yu.L., Batozhargalova B.Ts., Loginevskaya Y.V. Modern principles of mucolytic therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2011;2(56):45–49. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16375660>.
22. Novikova L., Baranova O., Ilkovich Yu. Use of acetylcysteine in clinical pulmonology. *Vrach = Doctor*. 2014;(2):13–16. (In Russ.) Available at: <http://pulmo.rusvrach.ru/archive/vrach-2014-02-05.pdf>.
23. Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaitseva O.V., Degtyareva M.V., Ilyenkova N.A., Kalyuzhin O.V. et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatriya (Prilozhenie k zhurnalnu Consilium Medicum) = Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://pediatria.orscience.ru/upload/iblock/612/6128f42572ced93d01325a06d3629d39.pdf>.
24. Shields M.D., Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough*. 2013;9(1):11. doi: 10.1186/1745-9974-9-11.
25. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Weir K., Grant C.C., Irwin R.S. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2017;151(4):875–883. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.025.
26. Simonova O.I. Simple Answers to Complex Questions about Mucolytics for Children. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2015;14(4):509–513. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1391.
27. Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung*. 2016;194(1):9–14. doi: 10.1007/s00408-015-9815-6.
28. Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D., Shatalina S.I. Diagnosis and treatment of cough in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):140–143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-140-143.
29. Decramer M., Janssens W. Mucoactive therapy in copd. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):134–140. doi: 10.1183/09059180.0000361.
30. Simonova O.I. Administration of mucolytics with direct action in pediatric practice. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;1(10):153–159. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/556>.
31. Simonova O.I. Mucolytic agents in pediatrics: rational selection, therapeutic effects and specific aspects of treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(4):136–141. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i4.741.

Вклад авторов

Написание текста – Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Кадриев А.Г.
 Обзор литературы – Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Кадриев А.Г., Кадриев А.А.
 Перевод на английский язык – Рашитова Э.Л.
 Анализ материала – Закирова А.М., Кадриев А.Г.
 Статистическая обработка – Рашитова Э.Л., Кадриев А.А.

Contribution of authors

Text development – Rashitova E.L., Zakirova A.M., Kadriev A.G.
 Literature review – Rashitova E.L., Zakirova A.M., Kadriev A.G., Kadriev A.A.
 Translation into English – Rashitova E.L.
 Material analysis – Zakirova A.M., Kadriev A.G.
 Statistical processing – Rashitova E.L., Kadriev A.A.

Информация об авторах:

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
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
Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., ассистент 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: albertka@bk.ru
Кадриев Амир Альбертович, студент педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49; e-mail: levis2929@mail.ru

Information about the authors:

Elina L. Rashitova, Preparator of the 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: elina-rashitova@gmail.com
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
Albert G. Kadriev, Cand. of Sci. (Med.), assistant of the department the 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: albertka@bk.ru
Amir A. Kadriev, student of the 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: levis2929@mail.ru

Применение пробиотиков в практике педиатра

Н.Л. Пахомовская✉, ORCID: 0000-0002-2258-8859, e-mail: chexonte76@mail.ru

О.Ф. Татьяна, e-mail: olgatatyanina@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Резюме

Микробиота человека принимает участие в различных физиологических процессах организма, а нарушение ее качественного и количественного состава ассоциировано с развитием ряда заболеваний. Микробиота и макроорганизм сосуществуют в своеобразном симбиозе, где каждый из партнеров извлекает выгоды и оказывает влияние на другого. Эффекты микробиоты проявляются как локально, так и на системном уровне. Функция микробиоты по поддержанию гомеостаза сопоставима с ролью любого другого жизненно важного органа, поэтому любые нарушения ее состава могут приводить к отклонениям в состоянии здоровья человека. В статье рассматриваются пути коррекции нарушений микробного пейзажа кишечника при помощи пробиотических препаратов. Актуальность проблемы обусловлена обилием предлагаемых пробиотических препаратов на фармацевтическом рынке и недостаточной их изученностью в крупных исследованиях с участием детей. В статье представлены требования по эффективности и безопасности, предъявляемые к пробиотическим штаммам, как входящим в состав лекарственных препаратов, так и имеющим статус биологически активных добавок, в том числе к тем, которые используются в педиатрии. Приведены данные о роли как пробиотиков в целом, так и отдельных штаммов в профилактике и лечении заболеваний пищеварительного тракта у детей. Проанализирована эффективность наиболее изученных пробиотических штаммов, а именно *Lactobacillus rhamnosus GG*, в терапевтических схемах и при профилактике заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, в частности в терапии острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи и функциональной абдоминальной боли.

Ключевые слова: пробиотики, пробиотические штаммы, микробиота, дети, антибиотик-ассоциированная диарея, *Lactobacillus Rhamnosus GG*

Для цитирования: Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф. Применение пробиотиков в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2020;(10):55–63. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-55-63.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of probiotics in pediatric practice

Nadezhda L. Pakhomovskaia✉, ORCID: 0000-0002-2258-8859, e-mail: chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyana, e-mail: olgatatyanina@gmail.com

National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia

Abstract

Human microbiota takes part in various physiological processes of the body, and violation of its qualitative and quantitative composition is associated with the development of several diseases. Microbiota and macroorganism coexist in a kind of symbiosis, where each partner benefits from each other and affects the other. The effects of microbiota are manifested both locally and on a systemic level. The function of the microbiota to maintain homeostasis is comparable to that of any other vital organ, so any disturbance of its composition can lead to deviations in the state of human health. The article deals with ways of correction of intestinal microbiota disturbances with the help of probiotic preparations. The urgency of the problem is caused by the abundance of probiotic preparations offered at the pharmaceutical market and insufficient knowledge about them in large studies involving children. The article presents the requirements for efficacy and safety of probiotic strains both included in preparations and having the status of biologically active additives, including those used in pediatrics. Data on the role of both probiotics as a whole and individual strains in the prevention and treatment of digestive tract diseases in children are presented. The effectiveness of the most studied probiotic strains, in particular *Lactobacillus rhamnosus GG*, in therapeutic schemes and in the prevention of gastrointestinal diseases in children, in particular in the treatment of acute gastroenteritis, antibiotic-associated diarrhea and functional abdominal pain, is analyzed.

Keywords: probiotics, probiotic strains, microbiota, children, antibiotic-associated diarrhea, *Lactobacillus Rhamnosus GG*

For citation: Pakhomovskaya N.L., Tat'yana O.F. The use of probiotics in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):55–63. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-55-63.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время все чаще встречаются публикации с результатами клинических исследований, подтверждающих роль микробиоты в функционировании различных органов и систем организма. Использование современных молекулярно-генетических методов позволяет получить данные о числе и генетической неоднородности микробиома человека. В ряде работ показано, что только в кишечнике человека обитает от 15 до 36 тыс. видов бактерий [1].

Взаимосвязь между бактериями, заселяющими желудочно-кишечный тракт человека, и возникновением болезней была установлена еще в конце XIX в. французским ученым Луи Пастером. Русский ученый И.И. Мечников изучал положительное влияние молочнокислых бактерий на здоровье человека, а французский педиатр Анри Тиссье в начале прошлого века впервые изолировал *Bifidobacterium* от новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, для последующего введения детям, страдающим острой диареей. Немецкий ученый Альфред Ниссле в 1917 г. выделил непатогенный штамм *Esherichia coli*, который стал первым образцом пробиотика, не связанного с молочнокислыми бактериями.

Несмотря на столь давнюю историю, проблема не теряет своей актуальности и в настоящее время. На сегодняшний день результатом поиска в PubMed являются более 200 тыс. опубликованных клинических исследований по пробиотикам и пребиотикам.

С позиций современной биологии человеческий организм в совокупности с населяющими его представителями нормальной микрофлоры представляет единое целое, так называемый суперорганизм. Суммарная численность генов микроорганизмов, колонизирующих организм хозяина, в 100–150 раз многочисленнее генома самого человека [2]. В такой экосистеме действуют самые разнообразные механизмы и типы взаимоотношений как между микроорганизмами, так и между бактериями и клетками хозяина. Микроорганизмами заселены все поверхности организма человека, которые соприкасаются с внешней средой и противостоят ее воздействию. Различают микрофлору кожи, слизистых оболочек, влагалища, кишечника. Общий вес микрофлоры кишечника составляет около 1,5 кг, а в 1 мл кишечного содержимого локализуется 1 млн микробов [3]. Микробиота и макроорганизм сосуществуют в своеобразном симбиозе, где каждый из партнеров извлекает выгоды и оказывает влияние на другого. Эффекты микробиоты проявляются как локально, так и на системном уровне. Функция микробиоты по поддержанию гомеостаза сопоставима с ролью любого другого жизненно важного органа, поэтому любые нарушения ее состава могут приводить к отклонению в состоянии здоровья человека [4].

Основные функции микробиоты кишечника:

- защита организма от колонизации экзогенными патогенами и подавление роста уже имеющихся в нем патогенных микроорганизмов. Этот механизм заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и точки адгезии, а также в выработке нормальной микрофлорой веществ, ингибирующих рост патогенов;

- участие в регуляции моторики ЖКТ;
- участие в формировании местного и системного иммунитета (в качестве антигена), а также пищевой толерантности. Микробиота поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных клеток; стимулирует образование В-лимфоцитов, плазматических клеток, регулирует содержание лизоцима, пропердина, комплемента и его фракций; способствует развитию и созреванию иммунной системы кишечника; повышает защитные свойства оболочки кишечника, стимулирует иммунный ответ, повышает фагоцитарную активность, увеличивает содержание IgA, Т-хелперов;
- участие в процессе детоксикации неабсорбированных эндогенных и экзогенных субстратов и метаболитов. Кишечная микрофлора абсорбирует токсические вещества и элиминирует их из кишечника с кишечным содержимым либо утилизирует для собственных нужд;
- утилизация и выведение из организма токсинов;
- участие в обмене холестерина в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- синтез ряда витаминов, таких как никотиновая кислота, фолиевая кислота, рибофлавин, тиамин, пиридоксин, пантотеновая кислота и др. В условиях нарушения кишечного биоценоза синтез и всасывание витаминов снижаются;
- участие в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов, таких как крахмал, олиго- и полисахариды [4, 5].

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ МАКРООРГАНИЗМА

Каждый человек имеет собственный уникальный состав кишечной микробиоты, обусловленный генотипом, характером первичной микробной колонизации при рождении и особенностями рациона. Здоровый взрослый человек имеет стабильный состав кишечной микрофлоры на протяжении всей жизни.

Микробиота кишечника подразделяется на облигатную (индигенную) и факультативную (транзиторную). Облигатная микрофлора представлена анаэробами (бифидобактериями, пропионобактериями и др.) и аэробами (лактобактериями, энтерококками, кишечными палочками). В здоровом кишечнике взрослого человека доминируют два бактериальных вида, на которые приходится более 90% бактериальных клеток: *Firmicutes* и *Bacteroides*. Микроорганизмы пищеварительного тракта колонизируют как поверхность слизистой оболочки кишки, формируя при этом пристеночную (мукозную) микрофлору, которая и участвует в пищеварительном процессе, так и содержимое просвета кишечника (фекальная микрофлора), которая определяется в анализах кала на дисбактериоз [6].

Бифидобактерии составляют 80–90% микрофлоры кишечника у детей на грудном вскармливании, со сменой характера питания состав микробиоты приближается к таковому у взрослого человека. Бифидобактерии подавляют развитие гнилостных микроорганизмов, активируют пристеночное пищеварение, благодаря выраженной спо-

способности к адгезии участвуют в формировании защитного кишечного барьера, обладают высокой антагонистической активностью к патогенам.

Лактобактерии колонизируют организм новорожденно-го в раннем постнатальном периоде, а в дальнейшем они реализуют свое антагонистическое действие в отношении возбудителей острых кишечных инфекций. В процессе своей жизнедеятельности лактобактерии образуют молочную кислоту, которая участвует в процессах ферментации и, снижая pH, создает среду, неблагоприятную для развития патобионтов. Факультативная микрофлора составляет не более 1% от общей микрофлоры. Ее представители – бактерии, стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибы и др. При снижении защитных сил организма, обусловленном заболеванием или неблагоприятными воздействиями, она начинает интенсивно размножаться, вытесняя нормальную микрофлору и обуславливая симптомы дисбиоза.

Несмотря на то, что результаты многих исследований показывают различия в составе микробиоты здоровых и больных людей, четких критериев количественной и качественной характеристики нормальной микробиоты здорового человека до настоящего времени не выработано. Согласно результатам исследований, некоторые штаммы бактерий чаще ассоциируются со здоровым организмом, но вопрос о том, способствует ли дополнительное введение этих бактерий в пищеварительный тракт улучшению здоровья или течения заболевания, в настоящее время активно изучается [7].

ДИСБИОЗ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНА

Наличие хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов, встреча с инфекционными агентами, погрешности в диете приводят к дисбалансу микрофлоры, то есть дисбиозу пищеварительного тракта. Нарушение равновесия микробного пейзажа проявляется рядом неспецифических симптомов – чувством дискомфорта, метеоризмом, нарушением характера и частоты стула. В иностранной литературе для определения состояния дисбиоза кишечника пользуются терминами «синдром избыточного бактериального роста» (small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS)) или «синдром усиленного роста» (overgrowth syndrome).

Восстановление микробного пейзажа, особенно после лечения антибактериальными препаратами, происходит в течение длительного времени, в этот период ребенок наиболее подвержен оппортунистическим инфекциям в связи с низким содержанием полезных микроорганизмов, необходимых для подавления патогенов, что диктует необходимость коррекции дисбиоза в данный период при помощи фармацевтических препаратов [8].

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА

Для коррекции дисбиоза применяют препараты, действие которых направлено на восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры.

С этой целью используют пробиотики, пребиотики и синбиотики. Использование этих препаратов положительно влияет на микробный пейзаж пищеварительного тракта и тем самым улучшает состояние здоровья человека. Положительные эффекты этих препаратов выходят за пределы ЖКТ и распространяются на другие органы и системы организма, но главной точкой их приложения является кишечник.

ПРОБИОТИКИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Термин «пробиотики» предложен в 1965 г. D. Lilly и R. Stillwell и определялся как бактериальная субстанция, способствующая росту других благоприятных для человеческого организма бактерий. На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения предлагает следующее определение: «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на состояние здоровья хозяина» [9]. Как правило, при создании пробиотиков используют лактобациллы и бифидобактерии, реже дрожжевые грибы *Saccharomyces* и некоторые штаммы кишечной палочки.

Положительные эффекты пробиотиков реализуются как в просвете кишечника, так и на клеточном уровне. В просвете кишечника они обеспечивают конкурентное ингибирование адгезии патогенов, снижение pH кишечного содержимого за счет продукции органических кислот и бактерицидных веществ, повышение колонизационной резистентности кишечника за счет конкурентного антагонизма с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Влияние на клеточном уровне осуществляется за счет активации продукции муцина, повышения барьерной функции путем укрепления межклеточных соединений, повышения продукции IgA. Влияние на иммунный ответ реализуется за счет стимуляции врожденного иммунитета, увеличения синтеза противовоспалительных цитокинов, формирования толерантности к пищевым аллергенам [10, 11].

Споры об эффективности и безопасности пробиотиков продолжают до настоящего времени, дискуссионным остается вопрос о целесообразности включения пробиотиков и пробиотических продуктов в схемы терапии, в том числе в педиатрии.

Пробиотики могут иметь статус лекарственного препарата, являться составной частью биологически активных добавок (БАД) или содержаться в пищевых продуктах (обогащенных пробиотическими микроорганизмами). Сегодня пробиотики широко применяются в фармацевтической и пищевой промышленности. Разрешенные к использованию пробиотики должны соответствовать определенным требованиям, зависящим от формы их использования [12].

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПРОБИОТИКАМ И ПРОБИОТИЧЕСКИМ ПРОДУКТАМ

Требования к пробиотикам как к лекарственным препаратам были определены Всемирной организацией гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organization, WGO) в 2017 г., в их числе:

- видовая и генетическая идентификация с наименованием;
- обозначение штамма;
- указание на содержание штамма в лекарственной форме и срока годности;
- рекомендованные условия хранения;
- безопасность (при надлежащем хранении);
- соответствие дозировки терапевтическому эффекту;
- определение физиологического эффекта в инструкции по применению;
- контактные данные для постмаркетинговых исследований.

Требования к пробиотикам, используемым в качестве пищевых добавок, предложены Всемирной организацией здравоохранения и Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) [13], к ним относятся:

- идентификация рода и вида пробиотических штаммов;
- наличие исследований эффективности пробиотика *in vitro*;
- наличие клинических исследований с участием людей.

Этими же организациями разработаны требования, которые касаются свойств пробиотических микроорганизмов, они распространяются на пробиотики, используемые в качестве как лекарственного средства, так и пищевой добавки:

- безопасность, в том числе фенотипическая и генотипическая стабильность и отсутствие патогенности;
- жизнеспособность во всех отделах желудочно-кишечного тракта (вплоть до толстой кишки);
- достаточное количество жизнеспособных клеток в препарате;
- стабильность при производстве, транспортировке и хранении.

Рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологов определяют критерии безопасности применения пробиотиков не только у взрослых, но и у детей. Пробиотик считается лекарственным средством, если он используется для лечения и профилактики заболеваний. При этом главные требования, предъявляемые к пробиотикам, – эффективность и безопасность. Безопасность пробиотика подтверждается статусом GRAS (Generally Recognized As Safe), который присваивает Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США), что подразумевает их использование без ограничений в пищевой и фармацевтической промышленности, а также безопасное применение у детей¹.

Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) в качестве маркера безопасности присваивает пробиотикам статус QPS (Qualified Presumption of Safety), который является гарантией безопасности микроорганизмов, основанной на доказательствах. Для получения статуса QPS штамм микроорганизмов должен соответствовать следующим критериям:

- таксономическая идентификация;
- отсутствие патогенных свойств;
- наличие исследований безопасности микроорганизмов;
- определенная область использования микроорганизма.

Аналогичные требования предъявляются к безопасности вспомогательных веществ, входящих в состав пробиотика. Эти вещества должны быть безопасны, нетоксичны для организма, не должны вступать в реакцию с действующим веществом, образуя токсичные соединения [14]. Наиболее полно этим требованиям соответствуют вещества органического происхождения – крахмал, лактоза и др. В качестве консервантов в продукте должны быть использованы вещества, также соответствующие статусу GRAS.

Необходимо учитывать, что некоторые вспомогательные вещества, например лактоза или растительные масла, несут дополнительную нагрузку на пищеварительный тракт, что важно учитывать при использовании пробиотика в педиатрии при острых гастроэнтеритах или энтероколитах, способствующих развитию вторичной лактозной недостаточности, нарушающей расщепление лактозы.

Помимо этого, в препаратах, предназначенных для детей, нежелательно использование красителей и ароматизаторов, которые могут выступать в качестве аллергенов.

Одними из основных критериев для использования пробиотика в качестве лекарственного препарата или пищевой добавки являются его видо- и штаммоспецифичность, а также дозировка. Считается, что минимальное содержание микроорганизмов в разовой дозе препарата должно быть не менее 10^7 КОЕ [15].

Важной характеристикой пробиотиков является их устойчивость в кислой среде желудка. Но, кроме желудочного сока, повреждающее действие на микроорганизмы могут оказывать желчные кислоты, ферменты поджелудочной железы. Решить эту проблему удалось путем изготовления пробиотиков в виде кишечнорастворимых капсул. Для детей первых месяцев жизни вопрос выживаемости бактерий в кислой среде желудка не столь актуален в связи с более низкими значениями pH желудочного сока по сравнению с детьми более старшего возраста [16]. Показатели кислотности желудочного сока у детей становятся сопоставимы с таковыми у взрослых только к двухлетнему возрасту. Более высокий уровень pH желудочного содержимого у детей младшего возраста делает возможным использование других лекарственных форм, более удобных для маленьких детей, например саше, капель или суспензий без вкуса и запаха. Некоторые штаммы микроорганизмов обладают большей устойчивостью к агрессивной среде желудка, в частности, LGG и бифидобактерии BB-12 обладают высокой устойчивостью к соляной кислоте [17].

В разные возрастные периоды в микробном пейзаже пищеварительного тракта ребенка преобладают разные микроорганизмы. В период новорожденности кишечник заселяют бифидобактерии, такие как *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, с 6 мес. до 1 года микробный пейзаж дополняется *B. breve* и лактобактериями, в более старшем возрасте доминируют *B. adolescentis*, *B. longum* [18]. Возраст ребенка и видовые особенности состава микроорганизмов важно учитывать при выборе пробиотика у детей. Препарат должен быть разрешен к использованию в том или ином возрасте в соответствии с инструкцией по применению.

¹ Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. Available at: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.

В педиатрической практике используется множество пробиотиков с регистрационным статусом как лекарственного препарата, так и пищевой добавки. Об эффективности пробиотиков у детей свидетельствуют данные множества клинических исследований и метаанализов, важно, что результаты этих исследований штаммоспецифичны [19]. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных исследований отдельных пробиотических штаммов и их комбинаций, входящих в состав пищевых добавок [9].

ЛАКТОБАЦИЛЛИС РХАМНОСУС GG: ОСОБЕННОСТИ ШТАММА, ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА МАКРООРГАНИЗМ

Среди лактобактерий одним из наиболее изученных пробиотических штаммов является *Lactobacillus rhamnosus* ATCC (*Lactobacillus rhamnosus* GG или LGG), выделенный S. Gorbach и B. Goldin из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентованный в 1985 г. В 1992 г. S. Gorbach и B. Goldin в исследовании с участием 76 здоровых добровольцев, которые получали LGG в виде замороженного концентрата или в составе молочного продукта, доказали способность штамма LGG колонизировать пищеварительный тракт и влиять на метаболическую активность кишечной флоры [20, 21]. Результаты секвенирования всего генома LGG доступны с 2009 г. [22].

Lactobacillus rhamnosus GG характеризуются высоким уровнем адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника *in vitro*, высокой устойчивостью в кислой среде желудка, высокой противомикробной активностью в отношении кишечных патогенов, в частности сальмонелл, способностью продуцировать молочную кислоту [23]. LGG повышают колонизационную резистентность кишечника путем адгезии на энтероцитах, проявляют свою способность к конкурентной колонизации кишечника, ограничивая связывание патогенов. Доказано, что LGG продуцируют антимикробные факторы, которые проявляют антибактериальную активность в отношении как грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Salmonella spp.*), так и грамположительных (*Staphylococcus spp.*) бактерий [24]. При этом LGG не оказывают негативного воздействия на других представителей нормальной микрофлоры, не вступают в конкурентные отношения с другими лактобациллами и положительно влияют на адгезию бифидобактерий [25, 26].

Результаты многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на обусловленное воздействием LGG повышение неспецифического иммунитета [27], усиление противовоспалительного ответа, снижение секреции провоспалительных цитокинов [28]. LGG в эксперименте проявляют способность стимулировать выработку иммуноглобулинов к некоторым инфекционным агентам, повышать активность CD4+ Т-лимфоцитов. В исследованиях показано, что термически обработанные LGG повышают продукцию интерлейкинов IL-4, IL-10 иммунокомпетентными клетками [29–31]. Установлено, что не только сами штаммы LGG, но и их продукты обладают биологической активностью. Как показано в эксперименте, два белка Msp1/p75 и Msp2/p40 блокируют индуцированный цитокинами апоптоз клеток

кишечного эпителия, стимулируют клеточный рост в культурах колоноцитов, защищают бактериальный барьер кишечника от повреждающего действия перекиси водорода [32].

Конкурентная колонизация является основным механизмом, определяющим эффективность применения LGG в профилактике и лечении инфекционных диарей.

Безопасность *L. rhamnosus* GG подтверждена в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. В настоящее время опубликованы результаты множества исследований, в которых определены механизмы благоприятного влияния LGG на здоровье человека.

ЛАКТОБАЦИЛЛИС РХАМНОСУС GG: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

В рекомендациях Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) по ведению детей с острым гастроэнтеритом подчеркивается отсутствие необходимости назначения антибактериальных препаратов, за исключением некоторых клинических случаев и специфичных патогенов. Рекомендовано проведение своевременной регидратационной терапии в сочетании с применением определенных пробиотических штаммов: LGG и *Saccharomyces boulardii* (низкий уровень доказательств, строгая рекомендация) [33]. Накопленные данные о применении *L. rhamnosus* GG в комплексных схемах терапии острого гастроэнтерита были объединены в систематические обзоры и метаанализы. В большинстве случаев при использовании штамма LGG было выявлено уменьшение продолжительности заболевания и сокращение продолжительности диареи на 1,1 дня. В опубликованных исследованиях подчеркивается доказанная эффективность определенных пробиотических штаммов (*S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938) в сокращении длительности диареи и лечении острого гастроэнтерита у детей [34, 35].

В обзор H. Szajewska et al. включено 18 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 4208 детей. По сравнению с действием плацебо или препарата сравнения применение *L. rhamnosus* GG было связано с уменьшением продолжительности диареи и с сокращением срока пребывания больных в стационаре, но не с уменьшением объема стула. Наибольшая эффективность *L. rhamnosus* GG была показана при ежедневном использовании в дозе $\geq 10^1$ КОЕ [36].

Нередким следствием использования антибактериальных препаратов в педиатрии является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Распространенность заболевания, по данным различных исследований, колеблется от 4,3 до 80% в детской популяции, медиана заболеваемости составляет 22% [37]. Согласно определению ВОЗ, критерием диагностики ААД является появление трех и более эпизодов неоформленного стула в течение 24 ч, возникших на фоне приема антибактериальных препаратов или до 8-недельного периода после их отмены². Заболевание

² Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. Available at: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.

развивается вследствие нарушения баланса нормальной микробиоты пищеварительного тракта, в этиологической структуре диареи преобладает инфекция, вызванная *Cl. difficile*. Именно с *Cl. difficile* ассоциировано развитие наиболее тяжелых случаев заболевания, вплоть до угрожающего жизни псевдомембранозного колита [38, 39].

Применение пробиотиков с целью профилактики и лечения ААД является предметом многих клинических исследований. С этой целью наиболее часто используются пробиотические штаммы *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* и дрожжи *S. boulardii*. Результаты опубликованных исследований показывают значимое преимущество пробиотиков по сравнению с плацебо в профилактике ААД, причем наибольшую эффективность продемонстрировали штаммы *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii* [40].

По литературным данным, применение *LGG* у детей, получавших лечение антибиотиками, позволило снизить риск развития ААД по сравнению с плацебо или с отсутствием дополнительного лечения с 23 до 9,6%. Положительный эффект пробиотика выявлялся независимо от причины, по которой его назначали, в том числе и при эрадикации *H. pylori* [41, 42]. В исследовании Vlaabjerg et al. получены предварительные данные о возможном дозозависимом эффекте *L. rhamnosus GG* [36].

Согласно заключению рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам ESPGHAN, при наличии у пациентов факторов риска развития ААД рекомендуется применять *L. rhamnosus GG* (средний уровень доказательности, строгая рекомендация) и *S. boulardii* (средний уровень доказательности, строгая рекомендация) [43].

К факторам риска развития ААД относятся:

- эпизод диареи на фоне предшествующего приема антибиотиков;
- применение определенного класса антибиотиков;
- длительность антибактериальной терапии;
- госпитализация.

В обзоре Guo et al., где объединены данные 33 клинических исследований с участием 6352 детей, показано, что распространенность ААД при приеме пробиотика значимо ниже по сравнению с контрольной группой: 8 и 19% соответственно [44].

Пробиотики, в состав которых входит *L. rhamnosus GG*, имеют обширную доказательную базу и показали высокую эффективность в терапии диареи различного генеза.

В настоящее время в педиатрии нарушение состава кишечной микробиоты рассматривается как один из механизмов патогенеза функциональной абдоминальной боли и синдрома раздраженного кишечника (СРК) [45]. Распространенность функциональной абдоминальной боли среди детей составляет 10-12 %, СРК – от 6 до 14%. В метаанализе A. Horvath et al. показано, что использование *LGG* в лечении детей с СРК и функциональной абдоминальной болью умеренно повышает эффективность терапии, особенно при наличии СРК [46].

Таким образом, наиболее актуальной точкой приложения пробиотиков является их использование в каче-

стве компонента терапии при лечении острой инфекционной диареей у детей. Пробиотики, а именно штамм *L. rhamnosus GG*, подтвердили свою эффективность во многих клинических исследованиях. В настоящее время накоплена обширная база данных, подтверждающая эффективность пробиотиков как в лечении, так и в профилактике заболеваний.

Штамм *L. rhamnosus GG* входит в состав пробиотических продуктов Нормобакт L и Нормобакт Аквабаланс. Препарат Нормобакт L представляет собой комбинацию пробиотического штамма *L. rhamnosus GG* и олигофруктозы, которая создает благоприятную среду для функционирования сахаролитической кишечной флоры у детей.

В ряде клинических исследований показана эффективность препарата Нормобакт L при длительном приеме, в том числе в случае антибиотик-ассоциированной диареи у детей [47].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА НОРМОБАКТ АКВАБАЛАНС ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

На отечественном рынке представлен специализированный продукт диетического, лечебного и профилактического питания Нормобакт Аквабаланс, применяемый с целью восстановления электролитного баланса при потерях жидкости, а также восстановления состава нормальной микробиоты. Нормобакт Аквабаланс – это комбинация солей для оральной регидратации и пробиотика *L. rhamnosus GG* в уникальном двухмерном пакете Дуокам (DUOKAM).

Комплекс солей натрия и калия восстанавливает водно-электролитный баланс, помогает предотвратить ацидоз и электролитные нарушения при обезвоживании различной этиологии. Штамм *Нормобакт Аквабаланс* способствует восстановлению микробного пейзажа кишечника, обладает антимикробной активностью.

Содержание штамма *Lactobacillus Rhamnosus GG* в препарате – 5×10^9 КОЕ, что соответствует требованиям, предъявляемым к пробиотикам. Осмолярность готового раствора соответствует рекомендациям ESPGHAN.

Продукт применяется у детей с первых дней жизни.

Препарат может быть использован при дегидратации (обезвоживании) различной этиологии: в результате острой инфекционной диареи, ААД, приема слабительных препаратов, рвоты различного генеза. Кроме того, препарат способствует нормализации микробиоты, штамм *L. rhamnosus GG* обладает клинически доказанной эффективностью в профилактике и лечении ААД, ротавирусной инфекции, а также способствует угнетению роста патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте.

После восстановления водно-солевого баланса и купирования симптомов дегидратации при ААД показано дальнейшее применение пробиотического штамма *L. rhamnosus GG* для восстановления микробного пейзажа кишечника. С этой целью у детей возможно использование препарата Нормобакт L в возрастной дозировке курсом 21 день.

Приводим схему лечения острой инфекционной и антибиотик-ассоциированной диареи у детей, основанную на комплексном подходе:

- 1) Нормобакт Аквабаланс с первых часов диареи или отравления с продолжением приема по схеме в течение 3 суток;
- 2) Нормобакт L с целью восстановления микробного пейзажа кишечника начиная с 4-го дня в течение 10–14 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время активно изучается роль кишечной микробиоты в функционировании макроорганизма. Не вызывает сомнения негативное влияние нарушения баланса кишечной микрофлоры на здоровье. С целью коррекции дисбиоза используются различные пробиотические препараты и продукты, которые должны соответствовать определенным требованиям. Также

активно исследуется влияние отдельных штаммов на течение различных заболеваний пищеварительного тракта, в том числе у детей, и их профилактику.

В настоящее время одним из наиболее изученных является штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG, который входит в состав многих пробиотических продуктов. За время исследования накоплена обширная база данных, подтверждающих эффективность *Lactobacillus rhamnosus* GG в профилактике и лечении диареи различного генеза у детей. Пробиотический продукт Нормобакт Аквабаланс, в состав которого, помимо штамма LGG, входит комплекс солей для оральной регидратации, может быть рекомендован для восстановления водно-электролитного баланса и коррекции микробного пейзажа при заболеваниях пищеварительного тракта у детей разного возраста. MC

Поступила / Received 08.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2020

Принята в печать / Accepted 03.06.2020

Список литературы

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
2. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. Available at: <https://www.nature.com/articles/nature08821>.
3. Bindels L., Delzenne N., Cani P., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:303–310. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47.
4. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. *La Rev Méd Interne.* 2016;37(6):418–425. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
5. Floch M.H., Walker W.A., Sanders M.E., Nieuwdorp M., Kim A.S., Brenner D.A. et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
6. Cresci G., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734–746. doi: 10.1177/0885433615609899.
7. Пахомовская Н.Л., Венедиктова М.М. Здоровая колонизация кишечника у ребенка – крепкий иммунитет. *Медицинский совет.* 2018;(17):199–206. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-199-205.
8. Vangay P., Ward T., Gerber J.S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
9. Guarner F., Sander M.E., Rami E., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics.* 2017. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
10. Min Y.W., Rhee P.L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *Clin Ther.* 2015;37(5):968–975. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.009.
11. Gensollen T., Iyer S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–544. doi: 10.1126/science.aad9378.
12. Дроздов В.Н., Воробьева О.А., Астаповский А.А., Ших Е.В. Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2019;18(4):277–284. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045.
13. Araya M., Morelli L., Reid M.E., Stanton C. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available at: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
14. Herman L., Chemaly M., Cocconcelli P.S., Fernandez P., Kliein G., Pixie L. et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. *FEMS Microbiol Lett.* 2019;366(1). doi: 10.1093/femsl/fny260.
15. Saavedra J.M. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(6):1147–1151. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1147S.
16. Batchelor H.K., Marriott J.F. Pediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
17. Lebeer S., Claes I., Tytgat H.L., Verhoeven T.L.A., Marien E., von Ossowski I. et al. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):185–193. doi: 10.1128/AEM.06192-11.
18. Бельмер С.В., Карпина Л.М. Становление кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни и пути его коррекции. *Вопросы современной педиатрии.* 2010;9(4):138–142. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/933?locale=ru_RU.
19. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs.* 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
20. Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus* GG: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(6):20–29. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29.
21. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:1–41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.
22. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact.* 2014;13:7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
23. Pace F., Pace M., Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):273–292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657927>.
24. Lu R., Fasano S., Madayiputhiya N., Morin N.P., Nataro J., Fasano A. Isolation, Identification, and Characterization of Small Bioactive Peptides From *Lactobacillus* GG Conditional Media That Exert Both Anti-Gram-negative and Gram-positive Bactericidal Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):23–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181924d1e.
25. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. *ПМЖ.* 2018;(9):39–44. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Kishechnaya_mikrobiota_i_immunitet_immunomoduliruyuschie_effekty_Lactobacillus_rhamnosus_GG.
26. Yan F., Polk D.B. *Lactobacillus rhamnosus* GG: An Updated Strategy to Use Microbial Products to Promote Health. *Funct Food Rev.* 2012;4(2):77–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006995>.
27. Wang Y., Liu L., Moore D.J., Shen X., Peek R.M., Acra S.A. et al. LGG-derived protein promotes IgA production through up-regulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2017;10:373–384. doi: 10.1038/mi.2016.57.
28. Li N., Russell W.M., Douglas-Escobar M., Hauser N., Lopez M., Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res.* 2009;66(2):203–207. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181aabd4f.
29. Mu C., Yang Y., Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota. *Curr Protein And Pept Sci.* 2015;16(7):622–631. Available at: <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.2174%2F1589203716666150630134356>.
30. Maranduba C.M. da C., De Castro S.B.R., de Souza G.T., Rossato C., da Guina F.C., Valente M.A.S. et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res.* 2015;2015:931574. doi: 10.1155/2015/931574.
31. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
32. Gury-BenAri M., Thaiss C.F., Serafini N., Santo J., Elinav E., Amit I. et al. The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome. *Cell.* 2016;166(5):1231–1246. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.043.
33. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.

34. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:37–45. doi: 10.1097/MCG.0000000000000349.

35. Vandenas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):49–53. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.002.

36. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients – a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics.* 2017;6(4):21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.

37. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.

38. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *Медицинский совет.* 2017;(19):126–133. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.

39. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimomka A. et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.

40. Perceval C., Szajewska H., Indrio F., Weizman Z., Vandenas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(9):655–662. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30182-8.

41. Szajewska H., Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149–1157. doi: 10.1111/apt.13404.

42. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.

43. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.

44. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.

45. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.

46. Korterink J., Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Vlieger A., Benninga M.A. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(3):159–171. doi: 10.1038/nrgastro.2015.21.

47. Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* vb-12 в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;10(1):50–57. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/539/466>.

References

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.

2. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. Available at: <https://www.nature.com/articles/nature08821>.

3. Bindels L., Delzenne N., Cani P., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:303–310. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47.

4. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. *La Rev Méd Interne.* 2016;37(6):418–423. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.

5. Floch M.H., Walker W.A., Sanders M.E., Nieuwdorp M., Kim A.S., Brenner D.A. et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.

6. Cresci G., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734–746. doi: 10.1177/0885453615609899.

7. Pakhomovskaya N.L., Venediktova M.M. Healthy intestinal colonization in children: strong immunity. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(17):199–206. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-199-205.

8. Vangay P., Ward T., Gerber J.S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.

9. Guarner F., Sander M.E., Rami E., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics.* 2017. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.

10. Min Y.W., Rhee P.L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *Clin Ther.* 2015;37(5):968–975. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.009.

11. Gensollen T., Iyer S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–544. doi: 10.1126/science.aad9378.

12. Drozdov V.N., Vorobeva O.A., Astapovsky A.A., Shikh E.V. Probiotics in Pediatrics: How to Choose Effective and Safety Specimen for a Child. *Current Pediatrics.* 2019;18(4):277284. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045.

13. Araya M., Morelli L., Reid M.E., Stanton C. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available at: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.

14. Herman L., Chemaly M., Concoffelli P.S., Fernandez P., Kliein G., Piexle E. et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. *FEMS Microbiol Lett.* 2019;366(1). doi: 10.1093/femsle/fny260.

15. Saavedra J.M. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(6):1147–1151. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1147S.

16. Batchelor H.K., Marriott J.F. Pediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.

17. Lebeer S., Claes I., Tytgat H.L., Verhoeven T.L.A., Marien E., von Ossowski I. et al. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):185–193. doi: 10.1128/AEM.06192-11.

18. Belmer S.V., Karpina L.M. Formation of intestinal biocenosis in infants and the ways of its correction. *Current Pediatrics.* 2010;9(4):138–142. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/933?locale=ru_RU.

19. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs.* 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.

20. Zakharova I.N., Borzova E.Y., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus* GG: experience in pediatric gastroenterology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(6):20–29. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29.

21. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:1–41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.

22. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact.* 2014;13:7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.

23. Pace F., Pace M., Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):273–292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657927>.

24. Lu R., Fasano S., Madayiputhi N., Morin N.P., Nataro J., Fasano A. Isolation, Identification, and Characterization of Small Bioactive Peptides From *Lactobacillus* GG Conditional Media That Exert Both Anti-Gram-negative and Gram-positive Bactericidal Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):23–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181924d1e.

25. Oganezova I.A. Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *RMZH = RMI.* 2018;(9):39–44. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Kishechnaya_mikrobiota_i_immunitet_immunomoduliruyushchie_effekty_Lactobacillus_rhamnosus_GG.

26. Yan F., Polk D.B. *Lactobacillus rhamnosus* GG: An Updated Strategy to Use Microbial Products to Promote Health. *Funct Food Res.* 2012;4(2):77–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006995>.

27. Wang Y., Liu L., Moore D.J., Shen X., Peek R.M., Acra S.A. et al. LGG-derived protein promotes IgA production through up-regulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2017;10:373–384. doi: 10.1038/mi.2016.57.

28. Li N., Russell W.M., Douglas-Escobar M., Hauser N., Lopez M., Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res.* 2009;66(2):203–207. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181aabd4f.

29. Mu C., Yang Y., Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota. *Curr Protein And Pept Sci.* 2015;16(7):622–631. Available at: <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.2174%2F1389203716666150630134356>.

30. Maranduba C.M. da C., De Castro S.B.R., de Souza G.T., Rossato C., da Guia F.C., Valente M.A.S. et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res.* 2015;2015:931574. doi: 10.1155/2015/931574.

31. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.

32. Gury-BenAri M., Thaiss C.F., Serafini N., Santo J., Elinav E., Amit I. et al. The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome. *Cell.* 2016;166(5):1231–1246. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.043.

33. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.

34. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:37–45. doi: 10.1097/MCG.0000000000000349.

35. Vandenas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):49–53. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.002.

36. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients – a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2017;6(4):21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.
37. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
38. Zakharova I.N., Berezgnaya I.V., Sugyan N.G. Antibiotic-associated diarrheal children: what is new? *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2017;(19):126–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.
39. Czepl J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A. et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
40. Perceval C., Szajewska H., Indrio F., Weizman Z., Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(9):655–662. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30182-8.
41. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149–1157. doi: 10.1111/apt.13404.
42. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
43. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
44. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(4):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
45. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331–337. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
46. Korterink J., Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Vlieger A., Benninga M.A. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(3):159–171. doi: 10.1038/nrgastro.2015.21.
47. Andreyeva I.V. Evidence-based data on effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* BB-12 in pediatric practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;10(1):50–57. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/539/466>.

Информация об авторах:

Пахомовская Надежда Леонидовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; e-mail: chexonte76@mail.ru

Татьянина Ольга Федоровна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; e-mail: olgatyanina@gmail.com

Information about the authors:

Nadezhda L. Pakhomovskaia, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, Federal State Autonomous Institute “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119296, Russia; e-mail: chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyaniina, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, Federal State Autonomous Institute “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119296, Russia; e-mail: olgatyanina@gmail.com

Вкусовые ощущения: история изучения, эволюционная целесообразность и стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у детей

И.Н. Захарова¹, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Ю.А. Дмитриева¹, ORCID: 0000-0003-0668-7336, e-mail: jadmitrieva@mail.ru

Е.Б. Мачнева², ORCID: 0000-0003-2395-4045, e-mail: lena.machneva@yandex.ru

А.Н. Цуцаева³, ORCID: 0000-0002-9524-8724, e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

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

² Российская детская клиническая больница им. Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

³ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Резюме

Вкусовые предпочтения влияют не только на формирование здоровья человека, но и на многие сферы его жизни. Именно поэтому проблема понимания природы и закономерностей формирования вкуса волновала ученых с самой древности и остается актуальной в настоящее время. В статье представлены обобщенные данные об истории изучения вкуса начиная со времен Древней Греции, заканчивая нашим временем. Описаны представления о системе вкусовых ощущений в трудах Аристотеля, Галена, Авиценны, Везалия, других средневековых ученых и исследователей Нового времени. Также авторами представлен обзор современных исследований об эволюционной целесообразности вкусовых ощущений на примере экспрессии рецепторов сладкого вкуса у животных с различными рационами питания. Показано, что облигатные плотоядные животные утратили функцию рецепторов сладкого вкуса, а у колибри, питающихся сладким цветочным нектаром, напротив, для обнаружения сахаров другой рецептор приобрел функцию рецептора сладкого вкуса. Особое внимание авторами уделено доступным способам формирования правильных вкусовых предпочтений и преодолению нарушений пищевого поведения у детей раннего возраста, что представляется важным с точки зрения будущего здоровья ребенка. В частности, представлены стратегии повторных вкусовых воздействий новых продуктов питания, а также мультисенсорных взаимодействий с пищей, включающих звуковые, зрительные, обонятельные, осязательные воздействия и дегустацию. Особое значение имеет формирование правильных вкусовых привычек у детей с такими нарушениями пищевого поведения, как неофобия и пищевая избирательность. Понимание мультифакториальной природы вкусовых предпочтений и их влияние на здоровье человека позволяет находить новые стратегии «обучения» вкусу с самого раннего детства.

Ключевые слова: генетика, горький, вкусовые предпочтения, вкус, вкусовые рецепторы, дети, запах, история, кислый, онтогенез, сладкий, соленый, умами, язык

Для цитирования: Захарова И.Н., Дмитриев Ю.А., Мачнева Е.Б., Цуцаева А.Н. Вкусовые ощущения: история изучения, эволюционная целесообразность и стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у детей. *Медицинский совет.* 2020;(10):65–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-65-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Taste sensations: history of study, evolutionary feasibility and strategies for forming correct taste preferences in children

Irina N. Zakharova¹, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Yulia A. Dmitrieva¹, ORCID: 0000-0003-0668-7336, e-mail: jadmitrieva@mail.ru

Elena B. Machneva², ORCID: 0000-0003-2395-4045, e-mail: lena.machneva@yandex.ru

Anna N. Tsutsaeva³, ORCID: 0000-0002-9524-8724, e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

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

² Russian Children's Clinical Hospital; 117, Leninskiy Prospect, Moscow, 119571, Russia

³ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Taste preferences influence not only the formation of human health, but also many areas of his life. That is why the problem of understanding the nature and regularities of taste formation has been a concern for scientists since ancient times and remains relevant nowadays. The article presents generalized data on the history of studying taste from the times of Ancient Greece to our time. Notions about the system of taste sensations in works of Aristotle, Galen, Avicenna, Vesalius, other medieval scientists and researchers of New time are described. The authors also present an overview of current studies on the evolutionary appropriate-

ness of taste sensations using the expression of sweet taste receptors in animals with different diets. It has been shown that obligate carnivorous animals have lost the function of sweet taste receptors, and in hummingbirds eating sweet floral nectar, on the contrary, another sweet taste receptor has acquired the function of a sweet taste receptor to detect sugars. The authors pay special attention to the available ways of forming correct taste preferences and overcoming eating disorders in infants, which is important from the point of view of the child's future health. In particular, strategies for repeated taste effects of new foods as well as multisensory interactions with food, including sound, visual, olfactory, tactile and tasting effects are presented. It is particularly important to develop correct taste habits in children with eating disorders such as neophobia and food selectivity. Understanding the multifactorial nature of taste preferences and their impact on human health allows finding new strategies to «teach» taste from early childhood.

Keywords: genetics, bitterness, taste preferences, taste buds, children, smell, history, sour, ontogenesis, sweet, salty, umami, tongue

For citation: Zakharova I.N., Dmitriyev Yu.A., Machneva E.B., Tsutsayeva A.N. Taste sensations: history of studying, evolutionary feasibility and strategies of forming correct taste preferences in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):65–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-65-73.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пристальный интерес ученых в настоящее время направлен на основы формирования вкусовых предпочтений и их влияние на здоровье каждого человека в отдельности и на общественное здоровье в целом. Научные исследования в данной области посвящены как генетическим детерминантам вкуса, так и способам влияния на модифицируемые факторы формирования правильных вкусовых предпочтений. Помимо фундаментальных, физиологических, клинических и социальных исследований вкуса, большое значение имеют исторические исследования, причем не только с точки зрения истории человечества, но и в масштабе эволюции. Понимание эволюционной целесообразности формирования вкусовых ощущений может помочь в разработке стратегий формирования правильных вкусовых привычек в современном обществе. Перспективной в этом отношении является стратегия воздействия на вкусовые привычки ребенка уже с самых ранних периодов развития.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ ВКУСА

История западных представлений о вкусе восходит к греческому врачу Алкмеону (середина VI в. до н.э.), который считал, что язык впитывает вещества с различными вкусами в «сенсориум» через очень мелкие поры. Демокрит (460–370 гг. до н.э.), один из создателей атомистической теории мира, объяснял различные вкусовые качества тем, что атомы, составляющие вещество, обладают разными формами. Например, кислый вкус был приписан угловатым формам, сладость – сферическим формам и горечь – небольшим сферическим формам с крючками. Аристотель в своих трудах описал семь основных вкусов: сладкий, горький, кислый, соленый, вязущий, острый, терпкий [1]. Согласно Аристотелю, вкусовые ощущения переносились от языка через кровь в печень или сердце, которые рассматривались как место души и всего чувственного восприятия [2]. Некоторые первобытные народы использовали только две классификации вкусовых ощущений: приятные и неприятные.

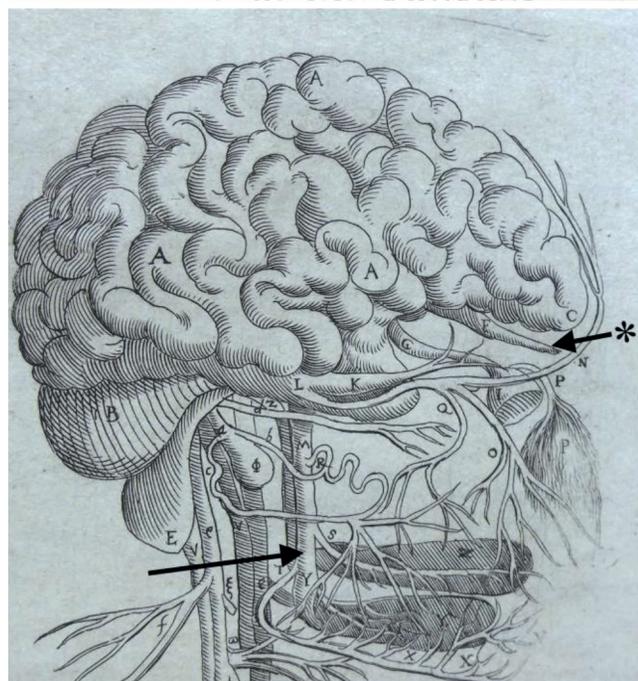
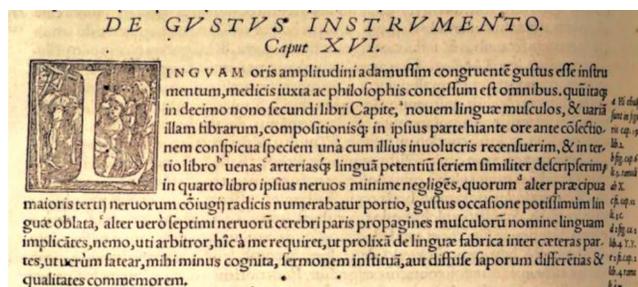
С появлением Римской империи римляне стали лидерами в области физиологии и медицины. Научные достижения отразились в работах Галена (180–200 гг. н.э.), авторитет которых оставался непревзойденным на Западе до самого Ренессанса более 1000 лет спустя. Гален перечислил те же семь основных вкусов, что и Аристотель, однако анатомические исследования Галена поставили под сомнение представление Аристотеля о механизмах вкусовых ощущений. Гален детально исследовал иннервацию языка и точно описал различные функции трех основных нервов, иннервирующих язык (язычный, языкоглоточный и подъязычный нервы), демонстрируя их происхождение у основания мозга. Впервые Гален предположил, что язычный нерв передает вкусовые ощущения. Пучок нервных волокон, соответствующий IX черепному нерву (языкоглоточному) в современной терминологии, был известен Галену как основной вкусовой нерв языка. Гален также описал выводные протоки язычной и подчелюстной желез [2].

Застой западной науки в Средние века сопровождался расцветом научных достижений арабских ученых, которые перевели труды греков и римлян и добавили свои собственные оригинальные наблюдения. Великий мусульманский врач и философ Авиценна (980–1037 гг. н.э.) перечислил пять основных вкусов: сладкий, горький, кислый, соленый, пресный (безвкусный). В дальнейшем к XIII в. мусульманская наука приходила в упадок и центр научного прогресса постепенно возвращался на Запад [1]. Андреас Везалий в 1543 г. в небольшом абзаце своей знаменитой работы «De Humani Corporis Fabrica» («О строении человеческого тела») описал язык как орган вкуса, но представления о его иннервации и функциональных особенностях были неточными (рис. 1) [2].

В 1542 г. Жан Фернель (1497–1558 гг.), французский врач, математик и философ, которого называли «Галеном своего времени», опубликовал первую западную работу по физиологии человека «Естественная часть медицины». Ему приписывают первое применение термина «физиология». Фернель был знаком с работами предшествующих ему арабских ученых. Из девяти перечисленных им вкусов семь совпадают с описанными Аристотелем и

Галеном, восьмой, жирный, вероятно, совпадает со вкусом, который Аристотель считал сладким, и девятый, безвкусный (пресный), по-видимому, заимствован у арабских ученых [1]. По мнению Фернеля, безвкусный представлял собой некий качественный ноль, то есть отсутствие вкусового ощущения, несмотря на нахождение стимула во рту. Альбрехт фон Галлер (1708–1777 гг.) в своих трудах акцентировал внимание на зависимости восприятия вкуса от состояния языка, его поверхности. Так, жидкость и вкусовые добавки играют значимую роль в восприятии вкуса. Кроме того, один и тот же вкус может восприниматься по-разному в разных возрастных группах, у людей с разной температурой тела и даже одним и тем же человеком в разном физическом состоянии. Мнение о том, что язык является единственным органом вкуса, было драматически оспорено наблюдениями за людьми без языка. В 1750 г. Клод-Николя Ле Кэт в «Физическом эссе о чувствах» описывает клиническое наблюдение за двумя способными ощущать вкусы детьми, один из которых родился без языка, другой потерял язык из-за развития гангрены после перенесенной оспы [1].

- **Рисунок 1.** Строение черепных и спинальных нервов
- **Figure 1.** Structure of cranial and spinal nerves



Отмеченная стрелкой ветвь описывается как основная часть «nervus tertius» (вероятно, означает язычную ветвь тройничного нерва), ведущую к «слизистой оболочке языка». Обонятельный тракт (короткая стрелка со звездочкой) был описан вполне корректно (из Везалия (1543, стр. 650, Universitätsbibliothek Rostock, Sondersammlungen) [2].

В XVII–XVIII вв. развитие науки о вкусовых ощущениях ознаменовалось описанием большого количества новых вкусовых качеств; некоторые исследователи даже пришли к выводу, что вкусов существует неограниченное количество. Однако в начале XIX в., в 1825 г. ученый Хорн высказал мнение, что многие из описанных ранее вкусовых ощущений в действительности стимулировали другие модальности, и следует выделять лишь пять вкусов: сладкий, кислый, соленый, горький и щелочной. Хорн также выступил против выделения безвкусного (пресного) вкуса. В дальнейшем в мнениях ученых преобладала другая крайность, поскольку акцент на отделении истинных вкусовых ощущений от обонятельных, тактильных и температурных привел к выделению в качестве истинных вкусов лишь сладкого и горького [1]. В XIX в. большая часть заблуждений в отношении природы вкусовых ощущений была преодолена, поскольку получили подробное описание чувствительный нерв, барабанная струна и вкусовые рецепторы. В то время преобладала теория о том, что каждому ощущению соответствует свой особый нерв, способный формировать лишь одно ощущение, независимо от вида стимулирования. Следовательно, для каждого базового вкусового качества должны быть отдельные нервы. Также имели место две соперничавшие точки зрения: являются ли четыре основных вкуса на самом деле четырьмя отдельными модальностями или относятся к одной. В XX в. активно развивалась нейрофизиология, в итоге показавшая, что нет отдельных нервных волокон для каждого вкуса, а лишь отдельные вкусовые сосочки на языке человека соответствуют четырем основным вкусам [1].

Отдельного внимания заслуживает историческое развитие представлений о восприятии вкусов детьми. Понятие детства не существовало в средневековом обществе. Это не означает, что детьми пренебрегали или их презирали, но четкого понимания того, что отличает ребенка от взрослого, еще не было. В средневековом искусстве дети изображались как миниатюрные взрослые, а в низших социальных классах дети работали и играли вместе со взрослыми и стариками. Научный интерес к изучению поведения ребенка появляется в начале XX в. Показатели младенческой смертности к тому времени снизились, и, как следствие, общество стало беспокоиться о психологическом развитии ребенка, а не просто о его выживании. Более того, многие полагали, что исследования в области развития обеспечат рациональную основу для принципов образования и воспитания. Исследования ученых показали, что младенец, как и взрослый, не является пассивным сосудом для еды, а делает активный выбор в принятии или неприятии определенных вкусов и запахов. Вместе с тем стал очевидным и тот факт, что сенсорный мир ребенка может сильно отличаться от взрослых. Исследования последних лет показали, что сенсорный опыт в младенчестве может изменить последующую восприимчивость к вкусам и «воспитать» вкусовые предпочтения у ребенка раннего возраста [3–5].

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ

Очевидно, что основная роль вкусовых ощущений состоит в том, чтобы помочь решить, полезна ли потенциальная пища или же она опасна и не должна употребляться. Поэтому считается, что чувство вкуса появилось и развивалось в процессе эволюции с целью выбора пищи, соответствующей потребностям организма. Исторически было выделено пять основных вкусов: горький, кислый, соленый, сладкий, умами [6]. Наиболее подробно изучена физиология и эволюция сладкого и горького вкусов.

Сахара (например, глюкоза, сахароза, фруктоза, мальтоза, лактоза) вызывают гедонически положительное и значимо мотивирующее ощущение сладости, а также снабжают организм глюкозой – важнейшим источником энергии для клеток. Исследователи полагают, что эти две функции сахаров взаимосвязаны, несмотря на их анатомическое и физиологическое разделение [7]. Основная теория формирования сладкого вкуса – способ обнаружения источника глюкозы. Вместе с тем считается, что в противоположность сладкому неприятный горький вкус указывает на наличие токсинов в пище, а также при определенных обстоятельствах может сигнализировать о содержании в пище лекарственных веществ [8].

В природе подавляющее большинство сладких молекул представляют собой сахара с небольшим молекулярным весом, которые в основном содержатся в растениях. Эти сахара (например, фруктоза, сахароза, глюкоза и мальтоза) являются источниками глюкозы – ключевого энергетического субстрата для большинства организмов. Лактоза, содержащаяся в молоке многих видов, также может метаболизироваться для обеспечения энергией. Основываясь частично на этих наблюдениях, большинство исследователей пришли к выводу, что эволюционная основа сильного влечения многих животных к сладкому является следствием их потребности в поиске легкодоступных источников энергии, в частности глюкозы [6].

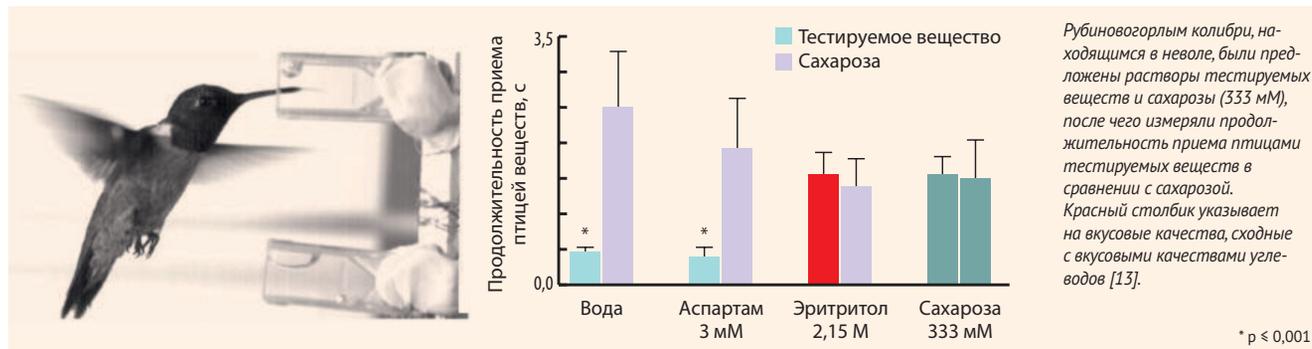
В своей известной книге о пересечении сахара и антропологии «Сладости и власть» Сидни Минц [9] проанализировал важную роль, которую наличие недорогого подсластителя, прежде всего сахарозы, сыграло в западной культуре. В его книге подчеркивается значение, которое этот чистый белый порошок имел для социальных систем человека на протяжении последних 500 лет. Он предположил, что в каждой человеческой культуре есть слово «сладкое», что свидетельствует о важном значении этого понятия в человеческой природе. С. Минц показывает, что между сладостью и властью существует тесная взаимосвязь, поскольку сладкие стимулы обладают удивительно сильной мотивирующей силой, что часто обнаруживают родители при воспитании детей раннего возраста [9]. Действительно, пристрастие к сладкому является, пожалуй, самым драматичным из известных примеров врожденного пристрастия к относительно простому стимулу. Доказательством этого являются исследования, показавшие, что новорожденные и недоношенные дети положительно реагируют на сладкие вещества уже при первой их апробации [10, с. 1899–1907]. Сладкие вещества

также могут действовать как анальгетики и даже иногда используются с этой целью у маленьких детей во время болезненных процедур (например, инъекций). Предполагается, что механизмы анальгезирующего действия сладких веществ включают высвобождение эндогенных опиоидов.

Для исследователей сравнительный подход может служить лучшим доказательством того, что восприятие сладкого вкуса предназначено главным образом для обнаружения простых сахаров в растениях. Примечательно, что эволюционно у насекомых и позвоночных, по-видимому, имеются аналогичные системы для распознавания простых сахаров. Представляют интерес исследования, посвященные изучению отношения к сладкому у хищников [11]. Показано, что домашние кошки безразличны к большинству подсластителей, поскольку им как облигатным плотоядным животным нет необходимости обнаруживать сладкие вещества в растительной пище. Были исследованы структура и функция компонентов рецепторов сладкого вкуса T1R2 и T1R3 у кошек, как диких, так и домашних, которые показали, что у них за счет накопления определенных мутаций димер рецептора не функционирует. Вероятнее всего, в процессе эволюции за счет преобладания полностью мясного рациона селективные воздействия, которые поддерживали функциональность рецептора сладкого вкуса, были ослаблены и случайные отключающие мутации стали фиксированными. Вывод о том, что функция сладкого вкуса у кошек была утрачена в связи с отсутствием необходимости выявлять сладкие вещества в растениях, была подтверждена в более поздних работах с рядом видов в семействе хищников. Некоторые из этих видов являются облигатными плотоядными животными (например, пятнистая гиена, лев), тогда как другие более всеядны (например, собака, енот) или даже растительноядны (гигантская панда). Благодаря структурным исследованиям ДНК этих видов и ограниченному поведенческому тестированию некоторых из них, было обнаружено, что многие из облигатных плотоядных животных утратили функцию T1R2, как и кошки [12]. Примечательно, что эта потеря произошла независимо, то есть у разных видов мутации происходили в разных локусах гена. Это согласуется с гипотезой, что потеря вкуса сопровождается, а не предшествует облигатному употреблению мяса. Эта широко распространенная в природе потеря функции рецептора сладкого вкуса свидетельствует о том, что сладкий вкус служит для обнаружения присутствия сахаров в растениях, и, когда в этом больше нет необходимости, животные обходятся без него [6].

Тем не менее существуют и данные о противоположных тенденциях, в частности, у некоторых видов птиц. Когда в процессе эволюции линии птиц и рептилий разделились, функция рецептора сладкого вкуса была у всех птиц утеряна. Однако существуют виды птиц, которые ощущают сладкий вкус (например, вкус цветочного нектара) и отдают ему предпочтение. Ярким примером являются колибри [13]. Вероятно, колибри использовали аминокислотный рецептор (родственный димер, состоящий из T1R1 + T1R3) для обнаружения сахаров, тем самым воспользовавшись новой экологической нишей, закрытой для птиц, не способных ощущать сладости (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Эксперимент, демонстрирующий восприятие вкусов агонистами вкусовых рецепторов T1R1-T1R3 у колибри
- **Figure 2.** Experiment demonstrating the perception of tastes by T1R1-T1R3 taste receptor agonists in hummingbirds



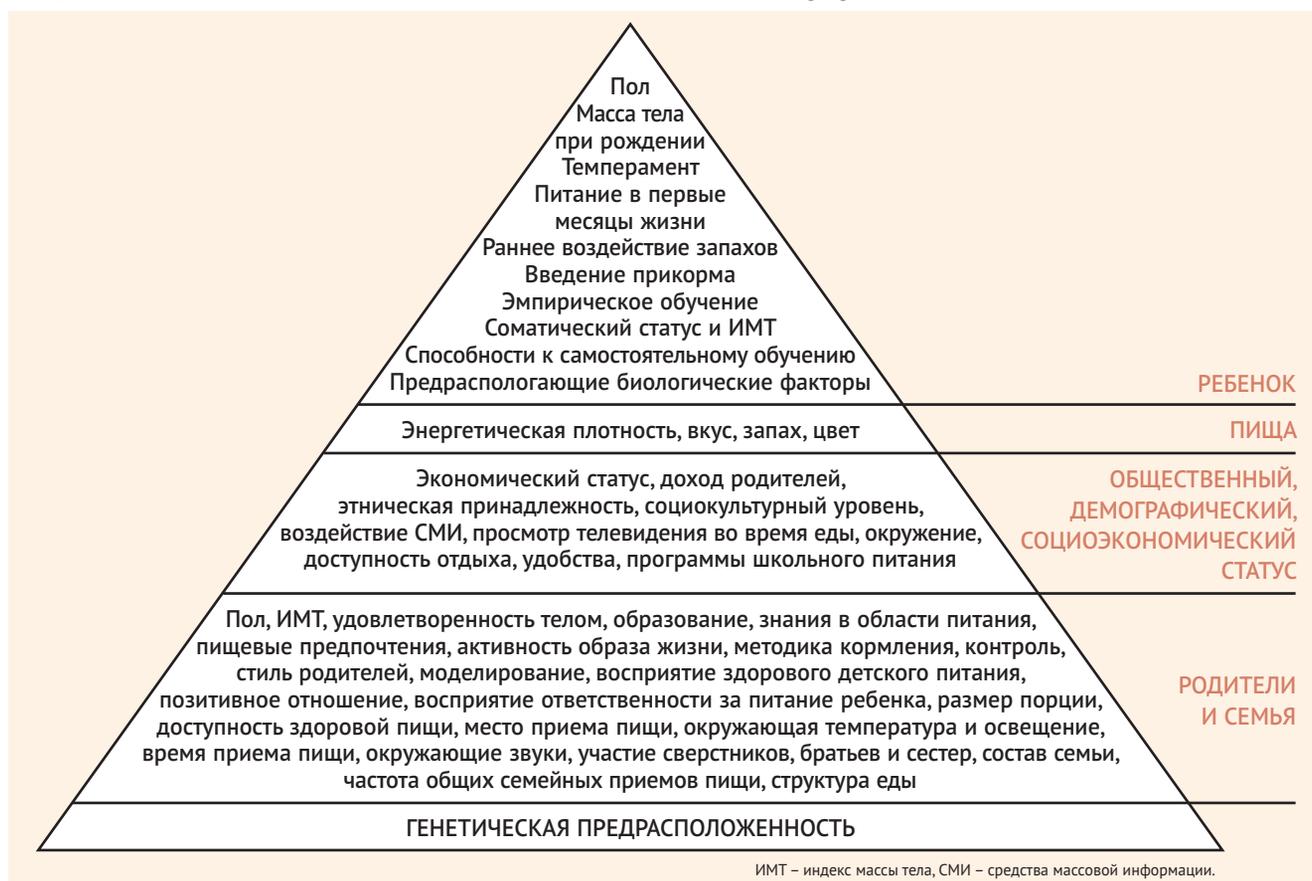
Опять же это дает убедительные косвенные доказательства того, что рецепторы сладкого вкуса и сладкое восприятие существуют для обнаружения растительных сахаров. Есть тесная связь между растительной диетой, потреблением сахара и функционированием рецептора сладкого вкуса. Когда виды перемещаются в экологическую нишу, где растения больше не являются частью их рациона, механизмы сладкого вкуса больше не поддерживаются естественным отбором и фиксацией случайных мутаций, функция рецептора теряется. При этом остается возможность модификации альтернативных рецепторов путем естественного отбора с целью обна-

ружения сладких веществ и тем самым открытия новых диетических ниш [6].

РАЗВИТИЕ И МОДИФИКАЦИЯ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Несмотря на очевидную эволюционную целесообразность и генетические детерминанты вкусовых предпочтений человека, не вызывает сомнений мультифакториальная обусловленность данного признака. Наиболее значимые факторы формирования вкусовых предпочтений у ребенка представлены на рис. 3.

- **Рисунок 3.** Факторы окружающей среды, которые влияют на пищевое поведение ребенка [14]
- **Figure 3.** Environmental factors that affect the child's nutritional behaviour [14]



Раннее детство – это период быстрого роста и важная фаза для развития пищевых привычек, поскольку пищевое поведение, сформированное в ранние годы жизни, может в дальнейшем сохраняться [14–16].

Дети определяют, что им нравится и не нравится в еде путем непосредственного контакта с пищевыми продуктами через дегустацию, зрительный анализатор и обоняние, а также наблюдая за окружающей «пищевой средой», пищевым поведением окружающих людей. Например, нередко дети потребляют недостаточное количество овощей из-за их горьковатого вкуса, особой текстуры и низкой энергетической плотности. При этом общеизвестно, что сбалансированная диета с достаточным потреблением фруктов и овощей (минимум 200 г в день для детей и 400 г в день для взрослых) снижает риск ожирения и предотвращает ряд неинфекционных заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, рак и сердечно-сосудистые заболевания) [17]. Поскольку ранний возраст является ключевым периодом онтогенеза, когда формируется пищевое поведение, ряд исследований посвящены разнообразным приемам на примере блюд из овощей, способствующим формированию правильных вкусовых предпочтений у детей.

Такие явления, как пищевая избирательность и неофобия, часто встречающиеся среди детей раннего возраста, зачастую препятствуют формированию полноценного рациона. В англоязычной литературе существует термин «пищевая суетливость», а детей, склонных к ней, называют «суетливыми едоками». Иногда для отражения данной проблемы используют термины «придирчивое питание» и «придирчивые едоки». Под «суетливым питанием» подразумевают отказ ребенка от большинства привычных, а также от всех незнакомых продуктов, то есть выраженную избирательность в питании. В свою очередь, пищевая неофобия предполагает отказ лишь от новых продуктов [18]. Оба этих вида пищевого поведения могут оказывать неблагоприятное влияние на здоровье, поскольку выбирая только предпочтительные привычные продукты, дети ограничивают качество и разнообразие своего рациона. Пищевая избирательность и пищевая неофобия тесно взаимосвязаны, имеют общие причины в раннем детстве, включая наследственность и общие факторы окружающей среды. Очевидно, что отказ от определенных продуктов, таких как терпкие на вкус овощи, обусловлен эволюционной целесообразностью, когда инстинктивное поведение детей призвано избегать потенциально вредных (горьких) веществ. Однако в настоящее время подобная эволюционная целесообразность в условиях свободного доступа к высококалорийным продуктам может способствовать неправильному пищевому поведению. Пищевая избирательность и пищевая неофобия максимально выражены в возрасте от 2 до 5 лет, но при этом дети данной возрастной группы также открыты и для приобретения новых пищевых предпочтений. Для преодоления неприятия детьми полезных пищевых продуктов и формирования правильных вкусовых привычек возможно применение нескольких методик.

Роль повторных апробаций продуктов для детей раннего возраста

Раннее введение овощей в рацион ребенка является важной стратегией для поощрения их принятия на этапе начала прикорма (в возрасте 6 мес.) [19, 20]. Некоторые дети негативно реагируют на вкус и запах отдельных продуктов, что приводит к отказу от них. Стратегия повторного воздействия на вкусовой анализатор, когда детям часто предлагается одна и та же пища, является наиболее эффективным способом стимулирования потребления незнакомых овощей у детей [21]. Исследования показали, что дети охотнее едят больше овощей уже после пяти апробаций, однако в среднем обычно требуется от восьми до десяти воздействий через регулярные промежутки времени, например один раз в неделю [22–24]. При этом родители часто не выполняют достаточное количество попыток предложения ребенку нового вкуса, поскольку интерпретируют выражение лица своего ребенка как искреннюю неприязнь к продукту [25–27].

В ряде исследований использовались повторяющиеся вкусовые воздействия в сочетании с другими стратегиями: несъедобные награды (например, наклейка или похвала) [28–30], моделирование (обучение путем наблюдения за другими, например родителями или сверстниками) [28, 30], изучение вкуса и аромата (в сочетании с любимой пищей или ароматом, например яблочным соусом или солью) [31–33] и исследование запаха вещества (добавленная энергия, например масло) [23, 32]. Показано, что сочетание вкусовых ощущений с такими стратегиями, как вознаграждение и моделирование, имеет продолжительный эффект длительностью до 6 мес. после вмешательства [30, 34]. Если во время приема пищи при этом была определена симпатия к целевым продуктам питания, эффекты распространялись на еду уже при полном отсутствии вознаграждения [30].

Несмотря на то что стратегия воздействия вкуса имеет хорошие результаты для стимулирования потребления овощей детьми, следует помнить, что когда ребенок пробует еду, вкус – не единственное сенсорное воздействие, которому он подвергается. Ребенок также взаимодействует с едой посредством разнообразных органов чувств – слуха (название пищи или звук, который она издает во время жевания), зрения (вид пищи), осязания (ощущение текстуры в руках или во рту) и запаха еды [35]. Эти ощущения ребенку также могут нравиться, а могут способствовать неприятию продукта.

Роль невкусовых сенсорных воздействий при формировании пищевого поведения ребенка

В период введения прикорма дети исследуют еду дополнительно с помощью осязания, осваивают текстуру пищи с помощью языка и пальцев, что может облегчить принятие новых и разнообразных продуктов питания. Для первого знакомства с каждой категорией продуктов прикорма отлично подойдет линейка продуктов «Первый Выбор» от детского питания «ФрутоНяня», которая вклю-

чает в себя гипоаллергенные продукты: овощные пюре (из брокколи, цветной капусты, кабачков), детские безмолочные каши, обогащенные 12 витаминами, цинком, йодом, железом и пребиотиком инулином (гречневая и рисовая), мясные пюре (из кролика и индейки), фруктовые пюре и соки (из яблок, груш). Безусловно, при переходе на общий стол дети учатся пользоваться ложкой и вилок. Несмотря на то что наиболее важным в принятии ребенком того или иного продукта является его вкус, дополнительное сенсорное воздействие, звуковое, зрительное, осязательное также имеет немаловажное значение. Например, дети с пищевой неохотой и пищевой избирательностью часто отказываются от овощей на основании их внешнего вида или текстуры.

Прослушивание рассказов и просмотр картинок – одни из самых любимых занятий детей раннего возраста. Сборники рассказов, как правило, привлекают внимание, а взаимодействие с родителями во время рассказа дает детям возможность получить новые знания. Иллюстрации в сборниках рассказов помогают детям лучше вспомнить истории, а постоянное знакомство с изображениями, например, овощей и фруктов, повышает готовность детей эти фрукты попробовать. Основным преимуществом использования этой стратегии является то, что она может

быть реализована вне контекста приема пищи. Это может облегчить стресс, связанный с дегустацией овощей для некоторых детей [35].

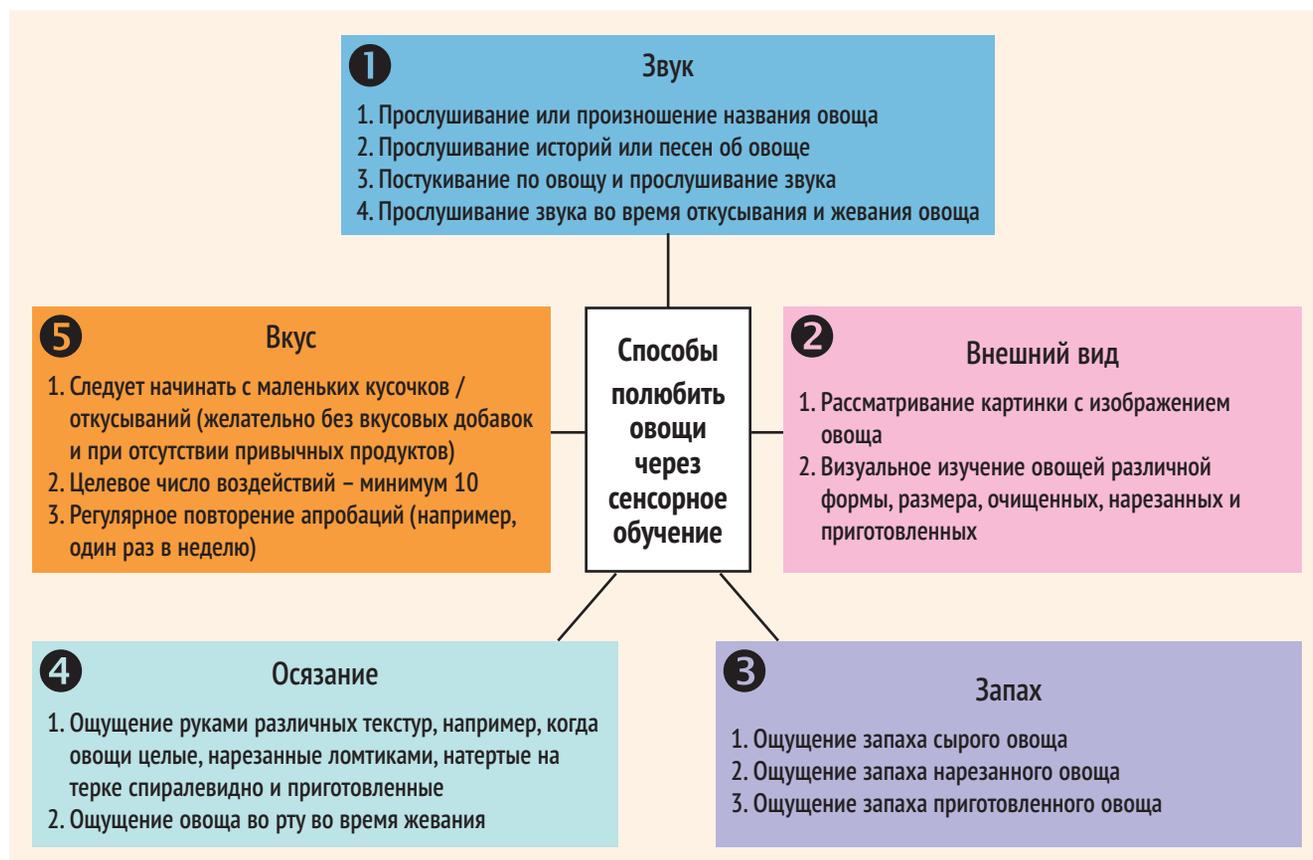
Сенсорное взаимодействие с пищей, включающее звук, зрение, обоняние, осязание и дегустацию, может поощряться с самого раннего возраста. Для этого используются простые приемы (рис. 4), которые можно применять при введении новых продуктов в рацион детей раннего возраста [17, 35].

Эти стратегии обучения могут быть применены во время обычных приемов пищи или вне их, например во время учебных занятий по кулинарии, садоводству и питанию. Мультисенсорное обучение (с использованием зрения, звуков, осязания, обоняния при исключении непосредственно вкусовых воздействий) в качестве способа ознакомления детей с новыми продуктами питания может успешно применяться для увеличения потребления детьми фруктов и овощей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С древних времен и на протяжении всей истории человечества люди осознавали значимую роль вкуса в жизни отдельного индивида и общества в целом, что

- **Рисунок 4.** Основные сенсорные методы обучения, которые родители или воспитатели могут использовать, чтобы побудить маленьких детей знакомиться с продуктами питания [17, 35]
- **Figure 4.** Main sensory learning methods that parents or caregivers can use to encourage young children to learn about food [17, 35]



способствовало изучению этого феномена с целью понимания механизмов формирования вкуса. В настоящее время получены данные о тонких молекулярных и физиологических механизмах формирования вкусовых ощущений, о генетических детерминантах и эволюционной целесообразности различных вкусов. Понимание мультифакториальной природы вкусовых предпочтений и их влияние на здоровье человека ставят перед учеными новые задачи поиска стратегий «обучения» вкусу с самого раннего детства. Безусловно,

методами, представленными в данной статье, не ограничиваются стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у ребенка. Необходимы и дальнейшие исследования в этой области с обязательным акцентом на индивидуальный подход, что послужит важным фактором формирования здоровья ребенка.



Поступила / Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2020

Принята в печать / Accepted 27.05.2020

Список литературы / References

- Carterette E.C., Friedman M.P. (eds.). *Handbook of Perception: Tasting and Smelling*. New York: Academic Press; 1978. Vol. VI A, 488 p.
- Witt M. Anatomy and development of the human taste system. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:147–171. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00010-1.
- Roper S.D., Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(8):485–497. doi: 10.1038/nrn.2017.68.
- Aluliah G.H., Lasrado S. *Anatomy, Head and Neck, Tongue Taste Buds*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539696/>.
- Beauchamp G.K., Bartoshuk L. *Tasting and smelling*. 2nd ed. Academic Press; 1997. 231 p.
- Beauchamp G.K. Why do we like sweet taste: A bitter tale? *Physiol Behav*. 2016;164(B):432–437. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.007.
- Tellez L.A., Han W., Zhang X., Ferreira T.L., Perez I.O., Shammah-Lagnado S.J., van den Pol A.N., de Araujo I.E. Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar. *Nat Neurosci*. 2016;19(3):465–470. doi: 10.1038/nn.4224.
- Huffman M.A. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(2):371–381. doi: 10.1079/pns2003257.
- Mintz S.W. *Sweetness and Power: The Place of Sugar in Modern History*. New York: Penguin Books; 1985. 274 p. Available at: <https://archive.org/details/sweetnesspowerpl00mint>
- Cowart B.J., Beauchamp G.K., Mennella J.A. Development of Taste and Smell in the Neonate. In: Polin R.A., Fox W.W., Abman S.H. (ed.). *Fetal and Neonatal Physiology*. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2011. Available at: <https://elsevier.com/books/fetal-and-neonatal-physiology/polin/978-1-4160-3479-7>.
- Beauchamp G.K., Maller O., Rogers J.G. Flavor preferences in cats (*Felis catus* and *Panthera* sp.). *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1977;91(5):1118–1127. doi: 10.1037/h0077380.
- Jiang P., Josue J., Li X., Glaser D., Li W., Brand J.G., Margolskee R.F., Reed D.R., Beauchamp G.K. Major taste loss in carnivorous mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(13):4956–4961. doi: 10.1073/pnas.1118360109.
- Baldwin M.W., Toda Y., Nakagita T., O'Connell M.J., Klasing K.C., Misaka T., Edwards S.V., Liberles S.D. Sensory biology. Evolution of sweet taste perception in hummingbirds by transformation of the ancestral umami receptor. *Science*. 2014;345(6199):929–933. doi: 10.1126/science.1255097.
- De Cosmi V., Scaglioni S., Agostoni C. Early taste experiences and later food choices. *Nutrients*. 2017;9(2):E107. doi: 10.3390/nu9020107.
- Ventura A.K., Worobey J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol*. 2013;23(9):401–408. doi: 10.1016/j.cub.2013.02.037.
- Harris G. Development of taste and food preferences in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(3):315–319. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f9e228.
- Nekitsing C., Hetherington M.M., Blundell-Birtill P. Developing Healthy Food Preferences in Preschool Children Through Taste Exposure, Sensory Learning, and Nutrition Education. *Curr Obes Rep*. 2018;7(1):60–67. doi: 10.1007/s13679-018-0297-8.
- Dovey T.M., Staples P.A., Gibson E.L., Halford J.C.G. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite*. 2008;50(2–3):181–193. doi: 10.1016/j.appet.2007.09.009.
- Hetherington M.M., Schwartz C., Madrelle J., Croden F., Nekitsing C., Vereijken C.M., Weenen H. A step-by-step introduction to vegetables at the beginning of complementary feeding. The effects of early and repeated exposure. *Appetite*. 2015;84:280–290. doi: 10.1016/j.appet.2014.10.014.
- Barends C., de Vries J., Mojet J., de Graaf C. Effects of repeated exposure to either vegetables or fruits on infant's vegetable and fruit acceptance at the beginning of weaning. *Food Qual Prefer*. 2013;29(2):157–165. doi: 10.1016/j.foodqual.2013.03.008.
- Holley C.E., Farrow C., Haycraft E. A Systematic Review of Methods for Increasing Vegetable Consumption in Early Childhood. *Curr Nutr Rep*. 2017;6(2):157–170. doi: 10.1007/s13668-017-0202-1.
- Hausner H., Olsen A., Møller P. Mere exposure and flavour-flavour learning increase 2-3 year-old children's acceptance of a novel vegetable. *Appetite*. 2012;58(3):1152–1159. doi: 10.1016/j.appet.2012.03.009.
- Caton S.J., Ahern S.M., Remy E., Nicklaus S., Blundell P., Hetherington M.M. Repetition counts: repeated exposure increases intake of a novel vegetable in UK pre-school children compared to flavour-flavour and flavour-nutrient learning. *Br J Nutr*. 2013;109(11):2089–2097. doi: 10.1017/S0007114512004126.
- de Wild V.W.T., de Graaf C., Jager G. Use of different vegetable products to increase preschool-aged children's preference for and intake of a target vegetable: a randomized controlled trial. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(6):859–866. doi: 10.1016/j.jand.2016.11.006.
- Cooke L.J., Wardle J., Gibson E.L., Sapochnik M., Sheiham A., Lawson M. Demographic, familial and trait predictors of fruit and vegetable consumption by pre-school children. *Public Health Nutr*. 2004;7(2):295–302. doi: 10.1079/PHN2003527.
- Cooke L.J., Haworth C.M., Wardle J. Genetic and environmental influences on children's food neophobia. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):428–433. doi: 10.1093/ajcn/86.2.428.
- Carruth B.R., Ziegler P.J., Gordon A., Barr S.I. Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(1):57–64. doi: 10.1016/j.jada.2003.10.024.
- Remington A., Añez E., Croker H., Wardle J., Cooke L. Increasing food acceptance in the home setting: a randomized controlled trial of parent-administered taste exposure with incentives. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):72–77. doi: 10.3945/ajcn.111.024596.
- Fildes A., van Jaarsveld C.H.M., Wardle J., Cooke L. Parent-administered exposure to increase children's vegetable acceptance: a randomized controlled trial. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(6):881–888. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.040.
- Horne P.J., Greenhalgh J., Erjavec M., Lowe C., Viktor S., Whitaker C.J. Increasing pre-school children's consumption of fruit and vegetables. A modelling and rewards intervention. *Appetite*. 2011;56(2):375–385. doi: 10.1016/j.appet.2010.11.146.
- Ahern S.M., Caton S.J., Blundell P., Hetherington M.M. The root of the problem: increasing root vegetable intake in preschool children by repeated exposure and flavour flavour learning. *Appetite*. 2014;80:154–160. doi: 10.1016/j.appet.2014.04.016.
- de Wild V.W.T., de Graaf C., Jager G. Effectiveness of flavour nutrient learning and mere exposure as mechanisms to increase toddler's intake and preference for green vegetables. *Appetite*. 2013;64:89–96. doi: 10.1016/j.appet.2013.01.006.
- Ahern S.M., Caton S.J., Blundell P., Hetherington M.M. Increasing pre-school children's liking for a novel vegetable. A comparison of flavour flavour learning and repeated exposure. *Appetite*. 2013;71(C):470. doi: 10.1016/j.appet.2013.06.008.
- Cooke L.J., Chambers L.C., Añez E.V., Croker H.A., Boniface D., Yeomans M.R., Wardle J. Eating for pleasure or profit: the effect of incentives on children's enjoyment of vegetables. *Psychol Sci*. 2011;22(2):190–196. doi: 10.1177/0956797610394662.
- Dazeley P., Houston-Price C. Exposure to foods' non-taste sensory properties. A nursery intervention to increase children's willingness to try fruit and vegetables. *Appetite*. 2015;84:1–6. doi: 10.1016/j.appet.2014.08.040.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени 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; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

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

Мачнева Елена Борисовна, к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга, Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117; e-mail: lena.machneva@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; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Honoured Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Yulia A. Dmitrieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: jadmitrieva@mail.ru

Elena B. Machneva, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation, Autonomous Structural Subdivision, Russian Children's Clinical Hospital of the State Federal Budgeting Educational Institution of Higher Professional Education "N.I. Pirogov National Medical Research University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 117, Leninskiy Prospect, Moscow, 119571, Russia; e-mail: lena.machneva@yandex.ru

Anna N. Tsutsaeva, 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; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией

Ю.А. Дмитриева^{1✉},
e-mail: jadmitrieva@mail.ru
Е.А. Рославцева²

В.А. Курьянинова³
И.Н. Захарова¹
Т.Э. Боровик²

Е.Н. Касаткина¹
Л.Я. Климов³
А.В. Иванова³

Е.Р. Радченко⁴
О.В. Шулешко⁴

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

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

³ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

⁴ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение. Целиакия является генетически детерминированным заболеванием, ассоциированным с генами HLA-DQ2 и DQ8. По европейским данным, указанные аллели выявляются более чем у 95% больных. Результаты ранее проведенных исследований в различных регионах Российской Федерации и союзных республиках продемонстрировали более низкую частоту выявления HLA-DQ2/DQ8 у детей с целиакией (60–80%). Эти данные послужили основанием для дискуссии в отношении региональных генетических особенностей и потенциальной возможности развития заболевания у существенной доли пациентов в отсутствие DQ2/DQ8 аллелей.

Методы. Проведено генетическое обследование 275 детей с целиакией. По результатам исследования пациенты были распределены на группы генетического риска.

Результаты. HLA-DQ2/DQ8-аллели были выявлены у 274 детей (99,6%), при этом у 86,9% пациентов в генотипе была определена молекула DQ2, у 12,7% – молекула DQ8. Среди 239 DQ2-позитивных пациентов 33,5% были DQ2-гомозиготными. Остальные DQ2-положительные пациенты имели следующее распределение аллелей HLA-DR-DQ: DR3-DQ2/DR5-DQ7 – 8,7%, DR7-DQ2/DR5-DQ7 – 13,4%, DR3-DQ2/DRx-DQx – 22,2%, DR7-DQ2/DRx-DQx – 2,2%. У пяти детей была определена неполная молекула DQ2, представленная аллелем DQA1*0501, при этом у четырех пациентов DQA1*0501 был связан с аллелем DQB1*0301 с формированием молекулы DR5-DQ7. Мы обнаружили аллели высокого и существенного риска в 29,1% и 22,2% случаев, а аллели умеренного и низкого риска – в 27,3% и 21,4% случаев соответственно.

Выводы: У российских детей с целиакией распространенность аллелей HLA-DQ2/DQ8 соответствует европейским данным. Низкая частота выявления молекул HLA-DQ2/DQ8 у российских больных целиакией, о которой сообщалось ранее, может быть обусловлена особенностями подхода к диагностике заболевания, не соответствующими современным российским и международным рекомендациям.

Ключевые слова: целиакия, дети, главный комплекс гистосовместимости, HLA-DR-DQ-гаплотип, HLA-DQ2/DQ8, эффект дозы гена, генетический риск

Для цитирования: Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Касаткина Е.Н., Климов Л.Я., Иванова А.В., Радченко Е.Р., Шулешко О.В. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией. *Медицинский совет.* 2020;(10):74–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Structure of the HLA-DR-DQ-genotype in children with coeliac disease

Yulia A. Dmitrieva^{1✉},
e-mail: jadmitrieva@mail.ru
Elena A. Roslavtseva²

Victoriya A. Kuryaninova³
Irina N. Zakharova¹
Tatyana E. Borovik²

Elena N. Kasatkina¹
Leonid Ya. Klimov³
Alla V. Ivanova³

Elena R. Radchenko⁴
Oksana V. Shuleshko⁴

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

² National Medical Child Health Study Centre; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

⁴ Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction. Coeliac disease is a genetically determined disease associated with the HLA-DQ2 and DQ8 genes. According to European data, these alleles are detected in more than 95% of patients. The results of earlier studies in various regions of the Russian Federation and the constituent republics have shown a lower incidence of HLA-DQ2/DQ8 in children with coeliac disease (60–80%). These data served as a basis for discussion about regional genetic features and the potential for disease development in a significant proportion of patients without DQ2/DQ8 alleles.

Methods. Genetic screening was conducted on 275 children with coeliac disease. According to the results of the study, the patients were assigned to genetic risk groups.

Results. HLA-DQ2/DQ8-alleles were detected in 274 children (99.6%), with 86.9% of patients having DQ2 molecule in genotype and 12.7% having DQ8 molecule. Among 239 DQ2-positive patients, 33.5% were DQ2 homozygous. The remaining DQ2-positive patients had the following HLA-DR-DQ allele distribution: DR3-DQ2/DR5-DQ7 – 8.7%, DR7-DQ2/DR5-DQ7 – 13.4%, DR3-DQ2/DRx-DQx – 22.2%, DR7-DQ2/DRx-DQx – 2.2%. In five children the incomplete DQ2 molecule was determined, represented by DQA1*0501 allele, while in four patients DQA1*501 was associated with DQB1*0301 allele forming DR5-DQ7 molecule. We found high and significant risk alleles in 29.1% and 22.2% of cases, while moderate and low risk alleles were found in 27.3% and 21.4% of cases respectively.

Conclusions: In Russian children with coeliac disease the prevalence of HLA-DQ2/DQ8 alleles corresponds to European data. Low detection frequency of HLA-DQ2/DQ8 molecules in Russian coeliac patients, which was reported earlier, may be due to peculiarities of the approach to the disease diagnostics, which do not correspond to modern Russian and international recommendations.

Keywords: coeliac disease, children, main histocompatibility complex, HLA-DR-DQ haplotype, HLA-DQ2/DQ8, gene-dosage effect, genetic risk

For citation: Dmitriyeva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kur'yaninova V.A., Zakharova I.N., Borovik T.E., Kasatkina E.N., Klimov L.Ya., Ivanova A.V., Radchenko E.R., Shuleshko O.V. Structure of the HLA-DR-DQ-genotype in children with coeliac disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):74–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

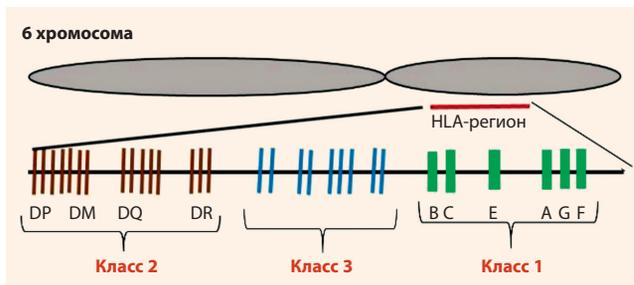
В настоящее время целиакию рассматривают как системное иммуноопосредованное заболевание, возникающее вследствие употребления глютена или соответствующих проламинов у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием разнообразных глютен-зависимых симптомов, повышением в сыворотке уровня специфических антител (антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию), наличием HLA-DQ2- или HLA-DQ8-гаплотипов и энтеропатии [1]. Данное определение, предложенное Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), подчеркивает факт того, что целиакия является генетически-детерминированным заболеванием, в патогенезе которого ведущую роль играют гены, входящие в главный комплекс гистосовместимости человека. У человека данный комплекс носит также название HLA (Human Leukocyte Antigen complex).

Главный комплекс гистосовместимости представляет собой группу генов и кодируемых ими антигенов (молекул) клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в распознавании чужеродных белков и развитии иммунного ответа. HLA располагается на коротком плече 6-й хромосомы, занимая регион размером 4Mb (около тысячи пар оснований), и содержит более 200 генов. Основная функция системы HLA заключается в регуляции иммунного ответа путем генетического контроля взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма. Некоторые исследователи называют антигены главного комплекса гистосовместимости «иммунным паспортом, группой белой крови», с помощью которого иммунная система способна различать «свое» и «чужое». Индивидуальный набор и свойства молекул HLA во многом определяют силу иммунного ответа конкретного человека на конкретный антиген [2, 3].

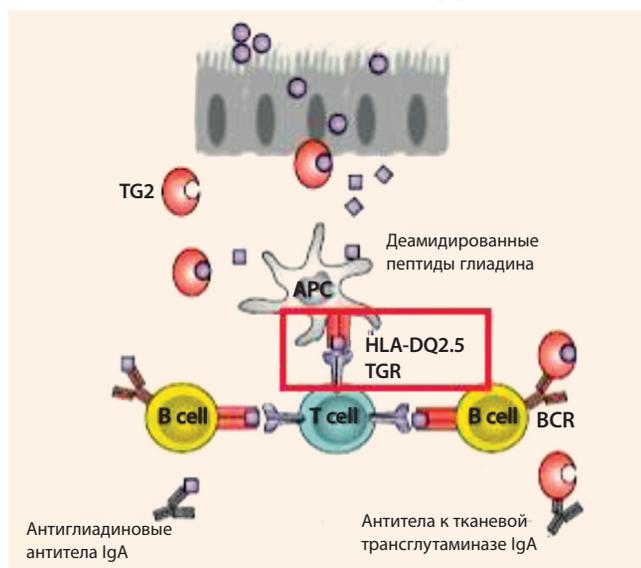
Схематическое строение главного комплекса гистосовместимости человека отображено на *рис. 1*.

Установлено, что гены HLA представлены 3 классами; аналогичным образом сгруппированы и антигены (молекулы), кодируемые этими генами. В патогенезе целиакии участвуют гены локуса DQ в составе HLA II класса, в частности гены DQ2 и DQ8 [4]. Следует отметить, что в структуре HLA II класса гены локуса DQ находятся в тесной связи с генами DR, что определяет возможность их сцепленного наследования и совместного определения при использовании стандартных антител (например, DR3-DQ2) [5]. Антигены (молекулы), кодируемые HLA-DQ2/DQ8, экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток и представляют собой гетеродимеры – белки, состоящие из двух цепей (альфа и бета) [3]. Роль данных молекул в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации пептидов глиадина CD4+ лимфоцитам. Активированные CD4+ клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , IL10, IL15, IL21), повреждающие энтероциты, а также стимулируют β -лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и структурам слизистой оболочки тонкой кишки (эндомизию), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования [6] (*рис. 2*).

- **Рисунок 1.** Структура главного комплекса гистосовместимости человека
- **Figure 1.** The structure of the main human histocompatibility complex



- **Рисунок 2.** Патогенез целиакии [6]
- **Figure 2.** Coeliac disease pathogenesis [6]



Провоспалительные цитокины с током крови могут распространяться далеко за пределы кишечника, в то же время и образующиеся иммунные комплексы могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг и периферические нервные волокна, лимфатические узлы, почки, кожу, что в совокупности определяет системность клинических проявлений целиакии [7–9].

Современные представления о патогенезе целиакии позволяют утверждать, что в отсутствие генов HLA-DQ2/DQ8 в генотипе характерный для целиакии иммунопатологический процесс не происходит, а, соответственно, развитие заболевания невозможно [1]. Многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что большинство пациентов с целиакией имеют в генотипе один из вариантов гаплотипа DQ2 (90–95%), в то время как оставшиеся пациенты имеют гены, кодирующие молекулу DQ8 [4]. Работы, посвященные изучению роли других генов HLA II, ограничиваются минимальным количеством пациентов, у которых в ходе генетического исследования не удается выявить ни одного из характерных маркеров целиакии (гаплотипов DQ2 и DQ8 или отдельных аллелей гаплотипа DQ2). Существующие исследования указывают, что доля таких пациентов крайне мала и не превышает 0,3–1,5% [5, 10, 11]. В исследовании F. Megiorni et al. авторами была проведена оценка соотношения рисков развития целиакии в зависимости от особенностей генотипа. Авторы показали, что градиент риска снижается от 1:7 при носительстве гаплотипов DQ2 и DQ8 до 1:2518 у лиц, не имеющих характерных генетических маркеров [12].

В то же время ряд исследований, проведенных в различных регионах Российской Федерации, а также в бывших союзных республиках, указывает на более низкую, по сравнению с мировыми данными, частоту выявления аллелей HLA-DQ2/DQ8 у пациентов с целиакией. Так, в работах, проведенных в Якутии, Краснодаре и Томске, типичные для

целиакии генетические маркеры были выявлены у 80,9, 81,2 и 76,9% соответственно [13–15]. По результатам исследований, проведенных в Казахстане, доля носителей HLA-DQ2/DQ8 среди больных целиакией составила лишь 60,2% [16]. Представленные результаты явились противоречащими современному представлению о невозможности развития заболевания в отсутствие в генотипе аллелей HLA-DQ2/DQ8, а также стали основанием для дискуссии в отношении возможных региональных генетических особенностей пациентов с целиакией.

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры генотипов HLA-DQ у пациентов с целиакией, диагностированной в соответствии с критериями, определенными в Российских клинических рекомендациях и протоколах Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов [1, 17–19].

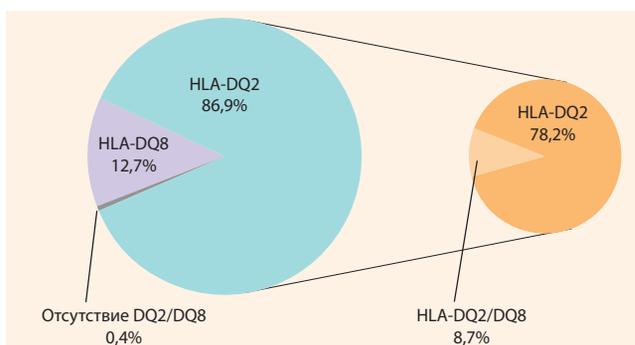
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 275 детей с целиакией. У всех пациентов при первичном скрининге было выявлено повышение уровня специфических антител к тканевой трансглутаминазе. В подавляющем большинстве случаев (88%) диагноз целиакии был верифицирован на основании выявления атрофической энтеропатии (Marsh 3A–3C) при исследовании биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки. В 33 случаях целиакия была установлена без проведения морфологического исследования на основании критериев диагностики ESPGHAN 2012 г. [1]. Всем детям было проведено HLA-типирование, по результатам которого был определен набор аллелей в структуре HLA-DR-DQ-гаплотипов, а также проведено распределение пациентов на группы генетического риска в соответствии с «эффектом дозы гена» (табл. 1) [20–22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

HLA-DQ2/DQ8-аллели были выявлены у 274 детей (99,6%), при этом в 86,9% случаев в генотипе была определена молекула DQ2, в 12,7% – молекула DQ8. Среди DQ2-позитивных пациентов 24 ребенка имели сочетание аллелей HLA-DQ2/DQ8 (рис. 3).

- **Рисунок 3.** Частота выявления генов HLA DQ2/DQ8 у обследованных пациентов
- **Figure 2.** Frequency of HLA DQ2/DQ8 genes detection in the surveyed patients



● **Таблица 1.** Структура HLA-DR-DQ-гаплотипов, определяющих риск развития целиакии и влияние дозы гена на вероятность развития заболевания

● **Table 1.** Structure of HLA-DR-DQ haplotype, determining the risk of coeliac disease development and the impact of the gene dosage on the probability of disease progression

HLA-DR-DQ-гаплотип (совокупность аллелей на двух хромосомах гомологичной пары)			Риск развития целиакии
Вариант DR-DQ-гаплотипа	Комбинация аллелей в структуре гаплотипа	Вариант молекулы DQ	
Гомозиготы HLA-DQ2			
DR3-DQ2/ DR3-DQ2	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0501-DQB1*0201	DQ2,5 cis/ DQ2,5 cis	Высокий
DR3-DQ2/ DR7-DQ2	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0201-DQB1*0202	DQ2,5 cis/ DQ2,2	Высокий
DR7-DQ2/ DR7-DQ2	DQA1*0201-DQB1*0202/ DQA1*0201-DQB1*0202	DQ2,2/ DQ2,2	Высокий
Гетерозиготы HLA-DQ2			
DR3-DQ2/ DR5-DQ7	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0501-DQB1*0301	DQ2,5 cis	Существенный
DR5-DQ7/ DR7-DQ2	DQA1*0501-DQB1*0301/ DQA1*0201-DQB1*0202	DQ2,2/DQ7 (DQ2,5 trans)	Существенный
DR3-DQ2/ другая	DQA1*0501-DQB1*0201/ другая	DQ2,5 cis	Умеренный
DR3-DQ2/ DR4-DQ8	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0301-DQB1*0302	DQ2,5 cis/ DQ8	Умеренный
DR7-DQ2/ другая	DQA1*0201-DQB1*0202/ другая	DQ2,2	Низкий
DR4-DQ8/ другая	DQA1*0301-DQB1*0302/ другая	DQ8	Низкий
Другая/другая	Другая/другая		Низкий

Среди 239 DQ2-позитивных пациентов треть (33,5%) были DQ2-гомозиготными. Остальные DQ2-положительные пациенты имели распределение аллелей, представленное в *табл. 2*.

У пяти детей (1,8%) была определена неполная молекула DQ2, представленная аллелем DQA1*0501, при этом у четырех пациентов DQA1*501 был связан с аллелем DQB1*0301 с формированием молекулы DR5-DQ7.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что доля носителей аллелей высокого и существенного риска явилась практически равнозначной частоте выявления гаплотипов умеренного и низкого риска (*табл. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целиакия является генетически-детерминированным заболеванием, ассоциированным с генами главного комплекса гистосовместимости человека HLA-DQ2/DQ8 [1]. Наличие указанных генов определяет возможность презентации деамидированных пептидов глинада глютен-

специфичным CD4+-лимфоцитам с развитием характерного для заболевания иммунопатологического процесса, определяющего формирование кишечных и внекишечных проявлений. Результаты крупных зарубежных исследований убедительно доказали, что более 98% больных целиакией являются носителями генов HLA-DQ2/DQ8, что определяет высокую прогностическую ценность отрицательного результата генетического исследования: при отсутствии в генотипе характерных аллелей вероятность наличия целиакии у пациента крайне мала [1, 4, 5, 20, 21]. В то же время результаты ряда отечественных работ продемонстрировали противоречивые данные, указывающие на существенно более низкую частоту выявления HLA-DQ2/DQ8-гаплотипов у детей с целиакией, что стало основанием для дискуссии

● **Таблица 2.** Распределение DR-DQ-аллелей у обследованных пациентов

● **Table 2.** Distribution of DR-DQ alleles in examined patients

HLA-DR-DQ-гаплотип		Количество пациентов	Частота выявления (95%CI)
Гомозиготы HLA-DQ2	DR3-DQ2/DR3-DQ2	17	6,2 (3,6–9,7)
	DR3-DQ2/DR7-DQ2	58	21,1 (16,4–26,4)
	DR7-DQ2/DR7-DQ2	5	1,8 (0,6–4,2)
Гетерозиготы HLA-DQ2	DR3-DQ2/DR5-DQ7	24	8,7 (5,7–12,7)
	DR7-DQ2/DR5-DQ7	37	13,4 (9,7–18,1)
	DR3-DQ2/DRx-DQx	61	22,2 (17,4–27,6)
	DR7-DQ2/DRx-DQx	6	2,2 (0,8–4,7)
Гетерозиготы HLA-DQ2/DQ8	DR3-DQ2/DR4-DQ8	14	5,1 (2,8–8,4)
	DR7-DQ2/DR4-DQ8	12	4,4 (2,3–7,5)
Гетерозиготы HLA-DQ8	DR4-DQ8/DR5-DQ7	6	2,2 (0,8–4,7)
	DR4-DQ8/DRx-DQx	26	9,4 (6,3–13,5)
Гомозиготы HLA-DQ8	DR4-DQ8/DR4-DQ8	3	1,1 (0,2–3,2)
Неполная HLA-DQ2	DQA1*0501	1	0,4 (0–2)
	DR5-DQ7	4	1,4 (0,4–3,7)
Отсутствие HLA-DQ2/DQ8	DRx-DQx/DRx-DQx	1	0,4 (0–2)

● **Таблица 3.** Распределение пациентов в соответствии с HLA-детерминированными группами риска

● **Table 3.** Distribution of patients according to HLA-determined risk groups

Риск развития целиакии	Количество пациентов	Частота выявления (95%CI)
Высокий	80	29,1 (23,8–34,8)
Существенный	61	22,2 (17,4–27,6)
Умеренный	75	27,3 (22,1–32,9)
Низкий	59	21,4 (16,8–26,8)

о возможности развития заболевания в отсутствие характерных генетических маркеров, а также о вероятных региональных особенностях генотипов пациентов. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что частота выявления генов HLA-DQ2/DQ8 и структура гаплотипов у детей с целиакией соответствует европейским данным. Особенностью настоящего исследования явился тщательный отбор пациентов, диагноз целиакии у которых был верифицирован на основании четко установленных критериев [1, 17–19], включавших выявление в сыворотке крови специфических аутоантител (к тканевой трансглутаминазе и эндомизию), а также гистологическую верификацию диагноза в соответствии с классификацией Marsh – Oberhuber [23]. Нельзя исключить, что более низкая частота выявления HLA-DQ2/DQ8 генов в предшествующих исследованиях могла быть обусловлена особенностями процесса диагностики (в частности, диагностика целиакии только на основании клинических данных, использование в качестве серологических маркеров неспецифических антиглиадиновых антител или подтверждение диагноза исключительно на основании гистологического исследования при отсутствии серологических данных)^{1,2}. Дополнительно стоит отметить, что в ходе настоящего исследования 5 детей с целиакией (1,8%) имели в генотипе нетипичное сочетан-

ие аллелей, в частности DQA1*0501-DQB1*0301, формирующих молекулу DQ7 (DR5-DQ7). Гаплотип DR5-DQ7 определяет низкий риск развития целиакии, однако должен учитываться при интерпретации результатов генетического исследования.

Отрицательные результаты HLA-типирования (отсутствие в генотипе гаплотипов HLA-DQ2/8) должны использоваться прежде всего для исключения диагноза целиакии в спорных случаях (например, при назначении безглютеновой диеты *ex juvantibus* и/или в случае невыполнения всех этапов диагностики, определенных российскими и международными рекомендациями), а также при оценке риска целиакии у родственников 1-й степени родства с больными.

ВЫВОД

Результаты нашего исследования продемонстрировали практически равнозначную частоту выявления аллелей различного риска в исследуемой группе пациентов, что также соответствует результатам ранее проведенных европейских исследований [18]. Перспективным направлением дальнейших работ является изучение региональных особенностей структуры HLA-DR-DQ-гаплотипов у больных целиакией в Российской Федерации.

Поступила / Received 10.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 21.05.2020
Принята в печать / Accepted 25.05.2020

¹ Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005. 30 с.

² Янкина Г.Н. Клинико-генетические и иммуноморфологические аспекты целиакии у детей. Стратегия реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2014. 45 с.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А.

Сбор и обработка материала – Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А., Касаткина Е.Н.

Написание текста – Дмитриева Ю.А.

Редактирование – Рославцева Е.А., Курьянинова В.А.

Статистическая обработка материала – Дмитриева Ю.А.

Научная куратория проводимого исследования – Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Климов Л.Я.

Куратория пациентов на этапе катamnестического наблюдения после установления диагноза – Иванова А.В., Радченко Е.Р., Шулешко О.В.

Contribution of authors

Concept and design of the study – Dmitriyeva Yu.A., Roslavtseva E.A.

Collection and processing of material – Dmitriyeva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kuryaninova V.A., Kasatkina E.N.

Text writing – Dmitriyeva Yu.A.

Editing – Roslavtseva E.A., Kuryaninova V.A.

Statistical analysis of material – Dmitriyeva Yu.A.

Scientific supervision of ongoing research – Zakharova I.N., Borovik T.E., Klimov L.Ya.

Follow-up of patients at the stage of catamnestic observation after diagnosis – Ivanova A.V., Radchenko E.R., Shuleshko O.V.

Список литературы

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- van Heel DA, Hunt K., Greco L., Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):323–339. doi: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
- Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. 604 с.
- Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:53–81. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
- Karell K., Louka A.S., Moodie S.J., Ascher H., Clot F., Greco L. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003;64(4):469–477. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
- Sollid L.M., Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(6):732–738. doi: 10.1016/j.coi.2011.08.006.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Касаткина Е.Н., Курьянинова В.А.А., Дзедисова Ф.С. Целиакия: клинические особенности. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014;(3):62–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22514377>.
- Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. Неврологические проявления у больных целиакией. *Медицинский совет.* 2017;(9):93–96. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-93-96.
- Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? *Медицинский совет.* 2018;(2):156–161. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-156-161.
- Polvi A., Arranz E., Fernandez-Arquero M., Collin P., Mäki M., Sanz A. et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol.* 1998;59(3):169–175. doi: 10.1016/s0198-8859(98)00008-1.

- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Генетические маркеры целиакии: современные представления. *Педиатр*. 2014;5(2):19–24. doi: 10.17816/PED5219-24.
- Megiornia F., Moraá B., Bonamicob M. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70(1):55–59. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.018.
- Куртанов Х.А., Данилова А.Л., Яковлева А.Е., Саввина А.Д., Максимова Н.Р. Генетическое исследование больных целиакией на гены HLA II класса – DRB1, DQA1, DQB1. *Вестник гематологии*. 2015;11(2):44–48. Режим доступа: http://www.bloodscience.ru/pdf/verstka_VG15-02_web.pdf.
- Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Долбнева О.В. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных целиакией г. Томск и г. Краснодар. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(2):11–14. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2012/tom-10-nomer-2/9231>.
- Тлиф А.И., Кондратьева Е.И., Черняк И.Ю., Долбнева О.В., Штода И.И., Головенко И.М. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных сахарным диабетом 1 типа и целиакией в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;5(5):65–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-polimorfnyh-variantov-genov-hla-dqa1-i-dqb1-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-go-tipa-i-tseliakiey-v-krasnodarskom-krae>.
- Шарипова М.Н. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности целиакии у детей Казахстана. *Педиатрия*. 2009;1(1):106–108. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/296/2009_1_2309.pdf.
- Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потанов А.С., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Ревнова М.О. и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией Министерства здравоохранения РФ и Союза педиатров России*. М.; 2015. 22 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B8%D1%8F.pdf>.
- Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661–668. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.
- Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65(8):909–911. doi: 10.1136/adc.65.8.909.
- Vermeulen B.A.N., Hogen Esch C.E., Yüksel Z., Koning F., Verduijn W., Doxiadis I.I.N. et al. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):40–45. doi: 10.1080/0036520802116422.
- Margaritte-Jeannin P., Babron M.C., Bourgey M., Louka A.S., Clot F., Percopo S. et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European genetics cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–567. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
- Шапалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Хлопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;11(1):19–23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23.
- Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–1194. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019.

References

- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- van Heel D.A., Hunt K., Greco L., Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):323–339. doi: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
- Drannik G.N. *Clinical immunology and allergology*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. 604 p. (In Russ.)
- Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:53–81. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
- Karell K., Louka A.S., Moodie S.J., Ascher F., Clot F., Greco L. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64(4):469–477. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
- Sollid L.M., Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(6):732–738. doi: 10.1016/j.coi.2011.08.006.
- Zakharova I.N., Bоровик Т.Э., Roslavtseva E.A., Dmitriyeva Y.U.A., Kasatkina E.N., Kuryaninova V.A., Dzebisova F.S. Coeliac disease: clinical features. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatric. Appendix to Consilium Medicum journal*. 2014;3(3):62–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22514377>.
- Dmitriyeva Y.A., Zakharova I.N. Neurologic manifestations in coeliac disease patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;9(9):93–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-93-96.
- Dmitriyeva Y.A., Zakharova I.N. Efficacy of gluten-free diet in patients with neurological diseases and psychiatric disorders: myth or reality? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;2(2):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-156-161>.
- Polvi A., Arranz E., Fernandez-Arquero M., Collin P., Mäki M., Sanz A. et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998;59(3):169–175. doi: 10.1016/s0198-8859(98)00008-1.
- Zakharova I.N., Bоровик Т.Э., Roslavtseva Y.A., Kasatkina Y.N., Dmitriyeva Y.A. Genetic markers of celiac disease: modern concern. *Pediatr = Pediatric (St Petersburg)*. 2014;5(2):19–24. (In Russ.) doi: 10.17816/PED5219-24.
- Megiornia F., Moraá B., Bonamicob M. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70(1):55–59. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.018.
- Kurtanov H.A., Danilova A.L., Yakovleva A.E., Savvina A.D., Maximova H.P. Genetic research of HLA genes I and II class – DRB1, DQA1, DQB1 in patients with celiac disease. *The bulletin of hematology = The bulletin of hematology*. 2015;11(2):44–48. (In Russ.) Available at: http://www.blood-science.ru/pdf/verstka_VG15-02_web.pdf.
- Kondrateva E.I., Yankina G.N., Dolbneva O.V. Incidence of polymorphic variants of HLA DQA1 and DQB1 genes in patients with celiac disease in the cities Tomsk and Krasnodar. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2012;10(2):11–14. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2012/tom-10-nomer-2/9231>.
- Tlif A.I., Kondratyeva E.I., Chernyak I.Yu., Dolbneva O.V., Shtoda I.I., Golovenko I.M. Prevalence of polymorphic variants of HLA DQA1 and DQB1 genes in patients with type 1 diabetes mellitus and coeliac disease in Krasnodar Krai. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;5(5):65–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-polimorfnyh-variantov-genov-hla-dqa1-i-dqb1-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-go-tipa-i-tseliakiey-v-krasnodarskom-krae>.
- Sharipova M.N. Clinic-epidemiological and genetic features of coeliac disease in children of Kazakhstan. *Pediatriya = Pediatrics*. 2009;1(1):106–108. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/296/2009_1_2309.pdf.
- Borovik T.E., Zakharova I.N., Potapov A.S., Belmer S.V., Khavkin A.I., Revnova M.O. et al. *Federal clinical guidelines for providing medical assistance to children with coeliac disease of the Russian Ministry of Health and the Union of Pediatricians of Russia*. Moscow; 2015. 22 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B8%D1%8F.pdf>.
- Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabelnikova E.A., Krums L.M. et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):661–668. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.
- Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65(8):909–911. doi: 10.1136/adc.65.8.909.
- Vermeulen B.A.N., Hogen Esch C.E., Yüksel Z., Koning F., Verduijn W., Doxiadis I.I.N. et al. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):40–45. doi: 10.1080/0036520802116422.
- Margaritte-Jeannin P., Babron M.C., Bourgey M., Louka A.S., Clot F., Percopo S. et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European genetics cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–567. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
- Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lapin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac. *Ekspierimetal'naia i klinicheskaja gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2018;11(1):19–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23.
- Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–1194. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019.

Информация об авторах:

Дмитриева Юлия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры 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: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmirtieva@mail.ru

Рославцева Елена Александровна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, диетолог, старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3993-1246; e-mail: roslikea@gmail.com

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

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-rmapo@yandex.ru

Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0603-3394; e-mail: nutrborovik@mail.ru

Касаткина Елена Николаевна, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, 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: andren-med@mail.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

Иванова Алла Викторовна, 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: 0000-0003-4119-2646; e-mail: ivanova1907@list.ru

Радченко Елена Равильевна, врач-гастроэнтеролог, 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: elen.radchenko@list.ru

Шулешко Оксана Витальевна, врач-невролог, заведующая консультативным поликлиническим 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: shuleshko41@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Dmitrieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmirtieva@mail.ru

Elena A. Roslavtseva, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist, Nutritionist, Senior Researcher of the Healthy and Sick Child Nutrition Laboratory, Federal State Autonomous Institute "National Medical Child Health Study Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg.1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; ORCID: 0000-0002-3993-1246; e-mail: roslikea@gmail.com

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood 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

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Tatyana E. Borovik, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Healthy and Sick Child Nutrition Laboratory, Federal State Autonomous Institute "National Medical Child Health Study Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; ORCID: 0000-0002-0603-3394; e-mail: nutrborovik@mail.ru

Elena N. Kasatkina, Cand. of Sci. (Med.), pediatrician, gastroenterologist, 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: andren-med@mail.ru

Leonid Ya. Klimov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Alla V. Ivanova, external PhD candidate 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: 0000-0003-4119-2646; e-mail: ivanova1907@list.ru

Elena R. Radchenko, gastroenterologist, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: elen.radchenko@list.ru

Oksana V. Shuleshko, neurologist, head of the Consultative Polyclinic Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: shuleshko41@mail.ru

Применение смесей на основе аминокислот в клинической практике у детей с аллергией к белку коровьего молока, комбинированными гастроинтестинальными и кожными симптомами. Взгляд гастроэнтеролога

М.М. Гурова, ORCID: 0000-0002-2666-4759, e-mail: itely@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
 Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85
 Клинико-диагностический центр для детей; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2

Резюме

Белок коровьего молока – основной аллерген у детей раннего возраста, может провоцировать как IgE-опосредованные (немедленное начало), так и неIgE-опосредованные (отсроченное начало) реакции. По имеющимся данным, у 2–3% детей младше 3 лет выявляется аллергия к белкам коровьего молока. Аллергия характеризуется множественными клиническими проявлениями, включающими кожные симптомы, разнообразный спектр гастроинтестинальных симптомов, среди которых наиболее часто отмечаются срыгивание, вздутие живота, метеоризм, изменение характера стула в виде диареи или запоров. У большинства детей с аллергией на белок коровьего молока при применении высокогидролизированных смесей отмечается положительный эффект с уменьшением симптомов аллергии, но у части детей (5–10%) аллергические реакции могут сохраняться из-за присутствия в смеси небольших пептидных фрагментов.

В статье приводится клинический пример применения смеси на основе аминокислот у ребенка с аллергией к белку коровьего молока, гастроинтестинальными и кожными симптомами и отсутствием эффекта на смесь на основе высокогидролизованного белка. При применении смеси на основе аминокислот и последующем наблюдении ребенка через 1, 2 и 4 недели отмечались нормализация стула, уменьшение газообразования, исчезновение кожных проявлений, уменьшение уровня эозинофильного нейротоксина в стуле, уменьшение времени беспокойства ребенка при сохранении нормальных темпов физического развития. При оценке показателей общего анализа крови в динамике было показано уменьшение концентрации эозинофилов с $0,62 \times 10^9/\text{л}$ до $0,28 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$), отмечалась нормализация уровня эозинофильного нейротоксина в стуле – 93 нг/г стула ($p < 0,01$).

Ключевые слова: смесь на основе аминокислот, аллергия к белку коровьего молока, гастроинтестинальные симптомы, дети первого года жизни

Для цитирования: Гурова М.М. Применение смесей на основе аминокислот в клинической практике у детей с аллергией к белку коровьего молока, комбинированными гастроинтестинальными и кожными симптомами. Взгляд гастроэнтеролога. *Медицинский совет.* 2020;(10):81–85. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-81-85.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The use of amino acid-based mixtures in clinical practice in children with combined gastrointestinal and skin symptoms. The view of the gastroenterologist

Margarita M. Gurova, ORCID: 0000-0002-2666-4759, e-mail: itely@mail.ru

St Petersburg State Pediatric University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia
 Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
 Clinical diagnostic center for children, St Petersburg; 36, Bldg. 2, Oleko Dundich St., St Petersburg, 192289, Russia

Abstract

Cow's milk protein is a major allergen in infants and children and can provoke both IgE-mediated (immediate onset) and non-IgE-mediated (delayed onset) reactions. It is reported that 2–3% of children under 3 years old are allergic to cow's milk proteins. Allergy is characterized by multiple clinical manifestations, including skin symptoms, a variety of gastrointestinal symptoms, among which the most common are spitting up, abdominal bloating, flatulence, changes in stool characteristics in the form of diarrhoea or constipation. Most children with allergy to cow's milk protein have a positive effect with reduced allergy symptoms when using extensively hydrolyzed formula, but in some children (5–10%) allergic reactions may persist due to the presence of small peptide fragments in the formula.

The article provides a clinical example of the use of an amino acid-based mixture in a child with allergies to cow's milk protein, gastrointestinal and skin symptoms, and no effect on the mixture based on highly hydrolyzed protein. When applying of an amino acid-based mixture a mixture (Neocate) and subsequent observation of the child after 1, 2 and 4 weeks, were noted normalization of the stool, a decrease in gas formation, the disappearance of skin manifestations, a decrease in the level of eosinophilic neurotoxin in the stool and a decrease in the time of anxiety of the child while maintaining normal rates of physical development. During the evaluation of the general blood test parameters in dynamics a decrease of eosinophilic concentration was shown from $0.62 \times 10^9/l$ to $0.28 \times 10^9/l$ ($p < 0.01$), normalization of eosinophilic neurotoxin level in stool – 93 ng/g of stool ($p < 0.01$) was observed.

Keywords: amino acid formula, infants with cow's-milk allergy and intolerance to extensively hydrolysed formulas, allergy to cow's milk protein, gastrointestinal symptoms, children of the first year of life

For citation: Gurova M.M. The use of amino acid-based mixtures in clinical practice in children with combined gastrointestinal and skin symptoms. The view of the gastroenterologist. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):81–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-81-85.

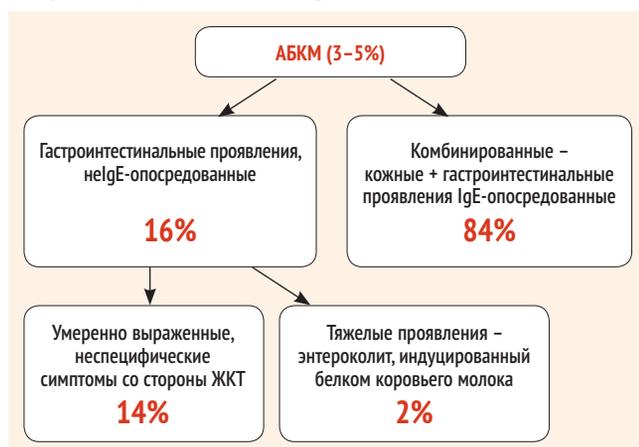
Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), согласно имеющимся данным, выявляется у 2–3% детей младше 3 лет и характеризуется множественными клиническими проявлениями, включающими кожные симптомы, разнообразный спектр гастроинтестинальных симптомов, среди которых наиболее часто отмечаются срыгивание, вздутие живота, метеоризм, изменение характера стула в виде диареи или запоров. Белок коровьего молока – основной аллерген у детей раннего возраста [1–3], может провоцировать как IgE-опосредованные (немедленное начало), так и неIgE-опосредованные (отсроченное начало) реакции. Пик заболеваемости приходится на первый год жизни, наиболее часто выявляются кожные симптомы (50–90% случаев) и гастроинтестинальные симптомы (32–60% случаев), анафилактические реакции – в 0,8–9% случаев [4]. Основные клинические проявления АБКМ представлены на рис. 1. Несмотря на то что 80% детей к 3 годам формируют толерантность к белку коровьего молока, АБКМ существенно снижает качество жизни детей и их родителей и в тяжелых случаях может нарушать процессы роста [3, 5, 6].

Механизмы формирования гастроинтестинальных симптомов представлены на рис. 2 [1, 7].

- **Рисунок 1.** Проявления аллергии к белку коровьего молока
- **Figure 1.** Symptoms of allergy to cow's milk protein



- **Рисунок 2.** Механизмы формирования клинических симптомов при гастроинтестинальной форме аллергии к белкам коровьего молока

- **Figure 2.** Mechanisms of clinical symptom formation in gastrointestinal form of allergy to cow's milk proteins



ВЫСОКОГИДРОЛИЗИРОВАННЫЕ И АМИНОКИСЛОТНЫЕ СМЕСИ

Согласно федеральным и международным рекомендациям по ведению детей с АБКМ, тактика врача должна быть направлена на элиминацию этиологически значимого аллергена – белка коровьего молока. Продукты, содержащие белки коровьего молока, полностью исключаются из питания матери, если ребенок находится на грудном вскармливании. Детям, находящимся на искусственном вскармливании, назначаются специальные смеси/формулы, в которых белковый компонент представлен гидролизатом сывороточных белков или казеина коровьего молока [1, 8]. Несмотря на то что у большинства детей с АБКМ при применении высокогидролизированных смесей (ВГС) отмечается положительный эффект с уменьшением симптомов аллергии, у части детей (5–10%) аллергические реакции могут сохраняться из-за присутствия в смеси небольших пептидных фрагментов [6, 9]. В этом случае сохраняется персистенция кожных симптомов, воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника с нарушением процес-

сов всасывания макро- и микронутриентов, снижением темпов роста и прибавки массы тела ребенка. При отсутствии положительного эффекта при приеме ВГС и сохраняющихся симптомах аллергии рекомендуется переход на смеси на основе аминокислот (АКС) [10]. Применение АКС приводит к разрешению аллергического процесса (кожных и гастроинтестинальных симптомов) и обеспечивает нормальные показатели роста у детей с АБКМ [3, 6]. В ряде исследований с участием здоровых доношенных детей, принимавших АКС, продемонстрированы темпы физического развития (прибавка роста, массы тела), аналогичные у детей, получавших контрольную смесь на основе гидролизованного белка, при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов [6]. По данным Г.А. Новика и соавт., дети с тяжелой формой АБКМ, получавшие АКС, показали большую прибавку массы тела в первые 6 месяцев жизни по сравнению с детьми, находившимися на ВГС, при отсутствии в последующем различий в возрасте 1 года [11]. Представленные данные созвучны результатам зарубежных коллег, подчеркивающих хорошую переносимость и усвояемость АКС, физиологические темпы роста у детей с АБКМ, аналогичные здоровым детям [3, 6]. Продолжительность употребления АКС определяется динамикой клинических симптомов аллергии. Было показано, что применение АКС коротким курсом уменьшает тяжесть симптомов аллергии, тогда как длительный прием (6 мес. и более) приводит к их полному исчезновению более чем у 90% исследуемых и значительному улучшению состояния оставшихся пациентов, улучшает долгосрочный прогноз лечения аллергии [12, 13]. Наряду с гипосенсибилизирующим эффектом, АКС оказывают положительное воздействие на барьерную функцию кишечника, снижая ее проницаемость [14], что приводит к уменьшению выраженности и исчезновению гастроинтестинальных симптомов. По мнению ряда авторов, можно выделить предикторы неэффективного ответа у детей на смеси на основе гидролиза белка. К ним относится *helgE*-опосредованная поливалентная аллергия с длительно персистирующими кожными и гастроинтестинальными симптомами [15].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Иллюстрацией может служить клинический пример пациента, мальчика 2 месяцев 3 недель, с жалобами родителей на распространенные кожные высыпания, выраженное беспокойство, продолжительный и интенсивный крик, усиливающийся после кормления и в вечерние часы, вздутие живота, учащенный жидкий стул до 8–10 раз в день при нормальной температуре тела. Во время эпизодов беспокойства ребенок приводит ножки к животу.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей с умеренно выраженными явлениями анемии во 2-м триместре (женщина принимала препараты железа). Роды в срок, плановое кесарево сечение в связи с миопией высокой степени. Масса тела

ребенка при рождении 3250, рост 51 см. Выписаны из родильного дома на 5-е сутки с рекомендациями по вскармливанию. К 2 месяцам на фоне гипогалактии в качестве докорма была введена начальная формула на основе цельного белка коровьего молока. На третий день приема смеси мать ребенка обратила внимание на появление гиперемии кожи в области щек, элементов пятнисто-папулезной сыпи, склонной к распространению, в области лица, туловища, эпизоды беспокойства ребенка во время и после кормления. Через день изменился характер стула – участился до 7–8 раз в день, стал более водянистым со слизью, появились срыгивания небольшим объемом до 10,0 мл 3–4 раза в день. Обратились к педиатру. С учетом появления сочетания кожных и гастроинтестинальных симптомов педиатр расценил имеющиеся у ребенка жалобы как проявления аллергии к белкам коровьего молока. Была проведена коррекция питания: в связи с полным переходом на искусственное вскармливание назначена смесь на основе гидролизата сывороточного белка без добавления лактозы, назначены антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды, пробиотики, содержащие *Bifidobacterim* BB12-1 $\times 10^9$ КОЕ и *Streptococcus thermophilus* TH-4-1 $\times 10^8$ КОЕ. После замены смеси к 4–5-му дню отмечалось некоторое улучшение самочувствия: уменьшилось беспокойство ребенка, улучшилось состояние кожных покровов, уменьшилась частота срыгиваний, стул стал менее жидким, 5–6 раз в день, сохранялось вздутие живота, слизь в стуле. Полученные результаты были расценены как положительный элиминационный эффект при введении смеси на основе гидролизованного белка. Однако в последующем, несмотря на продолжающуюся терапию, отмечалась отрицательная динамика в самочувствии ребенка: усилилась гиперемия кожных покровов с вовлечением не только лица, туловища, но и конечностей, пятнисто-папулезные высыпания стали распространенными с тенденцией к слиянию, стул 8–10 раз в день, жидкий, со слизью, отхождением большого количества газов, усилилось беспокойство ребенка.

При осмотре: состояние ребенка по самочувствию средней тяжести. Масса тела – 5,105 кг, длина тела 61,5 см (показатели физического развития соответствуют средним значениям для данного возраста). Аппетит сохранен. Во время кормления смесью испытывает беспокойство, может бросать бутылочку, плакать. Кожные покровы сухие, на гиперемизированном фоне определяются распространенные пятнисто-папулезные элементы, местами со склонностью к слиянию. Оценка тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD составила 28 баллов. Оценка по шкале CoMiSS (оценка выраженности симптомов, связанных с употреблением белков коровьего молока) – 17 баллов. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Со стороны дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы патологических изменений не было выявлено. Живот при осмотре умеренно вздут, при пальпации живота ребенок беспокоится, плачет. Определяется урчание при пальпации толстой кишки.

Печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка – у края реберной дуги.

При обследовании выявлено повышение числа эозинофилов в общем анализе крови – $0,62 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня общего иммуноглобулина E (IgE) – 248 кЕ/л (при норме до 10) и специфического иммуноглобулина E (sIgE), определяемого методом ImmunoCAP, – 42,7 кЕдА/л, что соответствует 3-му классу, или высокому уровню аллергоспецифического IgE. Эозинофильный нейротоксин определялся в кале методом ELISA с использованием соответствующих поликлональных антител (Immundiagnostik, Bensheim, Germany) при нормальных значениях показателя менее 120 нг/г стула.

Диагноз АБКМ был подтвержден с учетомотягощенности по аллергии семейного анамнеза и на основании совокупности клинико-лабораторных данных и результатов специальных оценочных шкал:

- 1) сочетания кожных и гастроинтестинальных симптомов, появившихся после введения в питание смеси на основе цельного белка коровьего молока,
- 2) высокой балльной оценки по опроснику CoMiSS, где количество набранных баллов более 12 указывает на высокую степень вероятности взаимосвязи имеющихся симптомов с АБКМ,
- 3) первоначально положительного элиминационного теста при замене смеси на основе цельного белка коровьего молока на ВГС,
- 4) повышения уровня общего IgE и специфического иммуноглобулина E (sIgE), повышения уровня эозинофильного нейротоксина в стуле.

Наличие сохраняющихся у ребенка жалоб и симптомов при приеме ВГС более 1 недели, согласно имеющимся рекомендациям, послужило показанием для перевода ребенка на АК-смесь. Обоснование выбора смеси представлено в *табл.*

● **Таблица.** Обоснование эффективности аминокислотной смеси у детей с АБКМ, кожными и гастроинтестинальными симптомами

● **Table.** Justification of the amino acid formula efficiency in children with CMPA, skin and gastrointestinal symptoms

Требование к смеси	Компоненты смеси
Толерантность к белку коровьего молока	Молочный белок гидролизован до аминокислот
Восстановление поврежденной слизистой оболочки ЖКТ	Нуклеотиды
Компенсация ферментативной незрелости ЖКТ	Отсутствие лактозы, углеводный компонент представлен мальтодекстрином
Обеспечение нормальных темпов роста и развития	Сбалансированный состав смеси по макро- и микронутриентам
Развитие когнитивных функций и зрительного анализатора	Наличие длинноцепочечных жирных кислот, соотношение омега-3 и омега-6 жирных кислот 1:1, как и в грудном молоке

При назначении смеси на основе аминокислот нами оценивалась ее эффективность и переносимость у ребенка с подтвержденным диагнозом аллергии к белкам коровьего молока и плохой переносимостью смесей на основе гидролизата белка коровьего молока. Оценка эффективности/переносимости смеси проводилась нами через 1, 3 и 6 недель с оценкой динамики кожных и гастроинтестинальных симптомов, характерных для АБКМ. Через 1 неделю после перехода на АКС отмечалось исчезновение гиперемии кожных покровов и угасание элементов сыпи при сохраняющейся сухости кожных покровов. Со стороны гастроинтестинальных симптомов через 1 неделю практически прекратились срыгивания (отмечались единичные эпизоды), уменьшилось газообразование, стул 3–4 раза в день, более оформленный, уменьшилось содержание слизи в стуле до единичных полосок. Родители ребенка отметили уменьшение времени беспокойства и улучшение качества сна. Через 3 недели приема смеси кожные покровы очистились, значительно уменьшилась сухость, отсутствовали срыгивания, нормализовался стул (1–2 раза в день) – кашицеобразный, слизь не определялась, вздутие живота не беспокоило. Через 6 недель родители ребенка жалоб не предъявляли, отмечали хороший аппетит и были удовлетворены переносимостью и эффективностью смеси. Показатели физического развития (масса тела, рост, взаимоотношение массы к росту, окружность головы) находились в пределах нормальных возрастных показателей: масса тела составила 6,200 кг, длина тела 64,6 см, что соответствовало нормальным показателям физического развития.

При оценке показателей общего анализа крови в динамике было показано уменьшение концентрации эозинофилов с $0,62 \times 10^9/\text{л}$ до $0,28 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$), отмечалась нормализация уровня эозинофильного нейротоксина в стуле – 93 нг/г стула ($p < 0,01$).

Вывод

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность смеси на основе аминокислот у ребенка с аллергией к белкам коровьего молока, с кожными и гастроинтестинальными проявлениями аллергии, при отсутствии эффекта на смесь на основе гидролизованного белка, которая была назначена в качестве первой линии коррекции пищевого рациона ребенку, находящемуся на искусственном вскармливании. Особенности состава смеси на основе аминокислот определяют ее эффективность и хорошую переносимость, а также поддержание темпов физического развития детей с аллергией к белкам коровьего молока, сопоставимых с показателями развития здоровых детей. Смесь хорошо переносилась пациентом и была оценена родителями ребенка как эффективная и безопасная.



Поступила / Received 07.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2020
Принята в печать / Accepted 28.05.2020

Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М. и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией*. М.; 2015. 27 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F.pdf>.
2. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291–307. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
3. Nowak-Węgrzyn A., Czerkies L.A., Collins B., Saavedra J.M. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(3):264–272. doi: 10.1177/0009922814557785.
4. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Roberts G., Muraro A., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992–1007. doi: 10.1111/all.12423.
5. Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Вторичная лактазная недостаточность у детей первых месяцев жизни: заместительная терапия лактазой в жидкой форме. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):26–32. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-26-32.
6. Burks W., Jones S.M., Berseth C.L., Harris C., Sampson H.A., Scalabrini D.M. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr*. 2008;153(2):266–271. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.02.043.
7. Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):257–267. doi: 10.1586/1744666X.2014.874946.
8. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
9. De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002;141(2):271–273. doi: 10.1067/mpd.2002.126299.
10. Isolauri E., Sütas Y., Mäkinen-Kiljunen S., Oja S.S., Isosomppi R., Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127(4):550–557. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70111-7.
11. Новик Г.А., Халева Е.Г., Жданова М.В., Бычкова Н.В. Открытое проспективное пострегистрационное исследование эффективности и безопасности применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока. *Вестник РАМН*. 2016;71(6):446–457. doi: 10.15690/vramn757.
12. Niggemann B., Binder C., Dupont C., Hadji S., Arvola T., Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(2):78–82. doi: 10.1034/j.1399-3038.2001.012002078.x.
13. Dupont C., Kalach N., Soulaïnes P., Bradatan E., Lachaux A., Payot F. et al. A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial. *Paediatr Drugs*. 2014;16(6):513–522. doi: 10.1007/s40272-014-0097-x.
14. Arvola T., Moilanen E., Vuento R., Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(1):92–96. doi: 10.1097/00005176-200401000-00020.
15. Fiocchi A., Restani P., Bernardini R., Lucarelli S., Lombardi G., Magazzù G. et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):311–316. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02428.x.

References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaïtov R.M., Ilina N.I., Kurbacheva O.M. et al. *Federal clinical guidelines for medical care for children with food allergies*. Moscow; 2015. 27 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F.pdf>.
2. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291–307. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
3. Nowak-Węgrzyn A., Czerkies L.A., Collins B., Saavedra J.M. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(3):264–272. doi: 10.1177/0009922814557785.
4. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Roberts G., Muraro A., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992–1007. doi: 10.1111/all.12423.
5. Novikova V., Bogdanova N., Lapin S., Kuznetsova D. Secondary lactase deficiency in infants: replacement therapy with liquid lactase. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical practice in pediatrics*. 2019;14(1):26–32. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-26-32.
6. Burks W., Jones S.M., Berseth C.L., Harris C., Sampson H.A., Scalabrini D.M. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr*. 2008;153(2):266–271. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.02.043.
7. Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):257–267. doi: 10.1586/1744666X.2014.874946.
8. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
9. De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002;141(2):271–273. doi: 10.1067/mpd.2002.126299.
10. Isolauri E., Sütas Y., Mäkinen-Kiljunen S., Oja S.S., Isosomppi R., Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127(4):550–557. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70111-7.
11. Novik G., KHaleva E., Zdanova M., Bychkova N. Evaluation of efficacy and safety longterm feeding with amino acid-based formula in infants with cow's milk protein allergy: results of the open-label prospective controlled post-registration trial. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences (Vestnik RAMN)*. 2016;71(6):446–457. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn757.
12. Niggemann B., Binder C., Dupont C., Hadji S., Arvola T., Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(2):78–82. doi: 10.1034/j.1399-3038.2001.012002078.x.
13. Dupont C., Kalach N., Soulaïnes P., Bradatan E., Lachaux A., Payot F. et al. A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial. *Paediatr Drugs*. 2014;16(6):513–522. doi: 10.1007/s40272-014-0097-x.
14. Arvola T., Moilanen E., Vuento R., Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(1):92–96. doi: 10.1097/00005176-200401000-00020.
15. Fiocchi A., Restani P., Bernardini R., Lucarelli S., Lombardi G., Magazzù G. et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):311–316. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02428.x.

Информация об авторе:

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория «Медико-социальные проблемы в педиатрии» научного исследовательского центра, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры педиатрии с курсом детской хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; заведующая отделением абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностический центр для детей»; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2; e-mail: itely@mail.ru

Information about the author:

Margarita M. Gurova, Dr. of Sci. (Med), leading researcher, Laboratory "Medico-social problems in pediatrics" of the Scientific Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg State Pediatric University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; professor of the Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod National Research University"; Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Head of the Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostic, State Budgetary Health Institution "Clinical diagnostic center for children"; 36, Bldg. 2, Oleko Dundich St., St Petersburg, 192289, Russia; e-mail: itely@mail.ru

Лактазная недостаточность и гастроинтестинальная аллергия у детей раннего возраста

Н.В. Зиятдинова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4296-1198, e-mail: ziatdin@mail.ru

Т.Г. Маланичева¹, ORCID: 0000-0002-7027-0319, e-mail: tgmal@mail.ru

Л.А. Бареева², e-mail: Liliya.Bareeva@tatar.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Детская республиканская клиническая больница; 420110, Россия, Казань, ул. Сафиуллина, д. 14

Резюме

Гастроинтестинальная пищевая аллергия является одной из частых причин первичного обращения детей первого года жизни в амбулаторной практике и часто сопровождается развитием вторичной лактазной недостаточности. В последние годы диагноз «лактазная недостаточность» неоправданно ведет к необоснованному переводу ребенка на искусственное вскармливание и назначению безлактозных смесей. В статье обсуждаются клинические проявления лактазной недостаточности и гастроинтестинальной аллергии у детей грудного возраста. Нерасщепленная лактоза увеличивает клеточно-опосредованные провоспалительные процессы в организме, что, в свою очередь, приводит к усугублению воспалительных и аллергических процессов у детей. Обсуждаются возможности и эффективность сопутствующей диетотерапии, в том числе с помощью заместительной терапии ферментом лактазой, которая устраняет основную причину детских колик, нормализует частоту и консистенцию стула, купирует метеоризм и срыгивания, снижает содержание углеводов в кале и способствует сохранению грудного вскармливания и полноценному усвоению грудного молока, которое обеспечивает благотворное влияние работы кишечника младенца и способствует снижению аллергического воспаления. Приведены результаты клинического наблюдения 20 доношенных детей в возрасте от 2 до 5 месяцев с вторичной ЛН, протекающей на фоне гастроинтестинальной аллергии с положительной клинической динамикой: достаточно быстрое устранении признаков кишечной диспепсии, нормализация частоты и консистенции стула были выявлены с 7-го дня от начала ферментотерапии у 85% детей. Также купировались симптомы кишечной колики (95%), метеоризм (80%), срыгивание уменьшилось по частоте и объему (85%) к концу 1-й недели терапии, к концу 2-й недели наблюдалось полное исчезновение. Клиническая эффективность подтверждалась данными лабораторных методов исследования. Так, у 80% детей к концу второй недели от начала терапии выявлено значительное улучшение показателей копрограммы. Установлено уменьшение содержания углеводов в копрограмме в 1,8 раза – с $1,3\% \pm 0,5$ до $0,7\% \pm 0,5$ ($p < 0,05$) у большинства детей, у 20% пациентов не выявлено достоверного снижения данного показателя. Результаты демонстрируют, что назначение заместительной ферментной терапии при сочетанной гастроинтестинальной аллергии и вторичной ЛН у детей первого полугодия жизни позволило сохранить в полном объеме грудное вскармливание и в большинстве случаев купировать симптомы лактазной недостаточности.

Ключевые слова: лактоза, лактазная недостаточность, гастроинтестинальная аллергия, грудное вскармливание, ферментотерапия

Для цитирования: Зиятдинова Н.В., Маланичева Т.Г., Бареева Л.А. Лактазная недостаточность и гастроинтестинальная аллергия у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(10):86–90. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-86-90.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lactase deficiency and gastrointestinal allergies in young children

Nelli V. Ziatdinova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4296-1198, e-mail: ziatdin@mail.ru

Tatyana G. Malanicheva¹, ORCID: 0000-0002-7027-0319, e-mail: tgmal@mail.ru

Lilya A. Bareeva², e-mail: Liliya.Bareeva@tatar.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Children's Republican Clinical Hospital; 14, Safiullin St., Kazan, 420110, Russia

Abstract

Intestinal colic, food allergies are one of the common causes of the initial treatment of children in their first year of life in outpatient practice. Gastrointestinal allergy is a lesion of the gastrointestinal tract of an allergic nature, is in second place among the pathologies associated with food allergies, where allergy to cow's milk proteins leads. In recent years, the diagnosis of lactase deficiency, unreasonably leads to an unreasonable transfer of the child to artificial curing and the appointment of lactose-free mixtures. In some patients with gastrointestinal manifestations, secondary LN is quite often formed. The article discusses the clinical forms of LN and GA. Undigested lactose increases the cell-mediated pro-inflammatory processes in the body, which, in turn, leads to the stimulation of the development of inflammatory and allergic processes in children. The possibilities and effectiveness of concomitant diet therapy are discussed, including using replacement therapy with the enzyme lactase, which eliminates the main cause of childhood colic, helps the absorption of breast milk or mixture, thus providing babies with the necessary nutrients

for physiological development. The article presents results of the clinical observation carried out in a group of 20 full term babies aged 2–5 months with secondary lactase deficiency in the setting of gastrointestinal allergy with positive clinical response: highly quick control of symptoms of intestinal dyspepsia, improvement in stool frequency and consistency were detected on Day 7 from the start of enzyme therapy in 85% of children. Symptoms of intestinal colic (95%), flatulence (80%) were also reversed, regurgitation decreased in frequency and volume (85%) by the end of Week 1 of the therapy and completely disappeared by the end of Week 2. Lab tests confirmed the clinical efficacy of the therapy. A significant improvement in coprogram indicators was identified in 80% of children by the end of Week 2 from the start of therapy. The researchers found out that the carbohydrate content in the coprogram decreased by 1.8 times from $1.3\% \pm 0.5$ to $0.7\% \pm 0.5$ ($p < 0.05$) in most children, and there was no significant decrease of this indicator in 20% of patients. The results show that the prescription of enzyme replacement therapy in combined gastrointestinal allergy and secondary lactase deficiency in children aged 6 months helped keep breastfeeding volumes, and reverse symptoms of lactase deficiency in most cases.

Keywords: lactose, lactase deficiency, gastrointestinal allergy, breastfeeding, enzyme therapy

For citation: Ziatdinova N.V., Malanicheva T.G., Bareeva L.A. Lactase deficiency and gastrointestinal allergies in young children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):86–90. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-86-90.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из современных, часто встречающихся проблем, особенно у детей раннего возраста, являются нарушения всасывания углеводов и нарушения переваривания – лактазная недостаточность (ЛН) [1]. Особое значение проблема непереносимости лактозы имеет для детей первых лет жизни, потому что в этом возрасте в питании ребенка значительную долю составляют молочные продукты. Причем на первом году жизни грудное молоко или его заменители являются основным продуктом питания. В клинической практике детей первого года жизни в половине случаев наблюдается сочетание проявлений неиммунного генеза – ЛН и аллергического поражения желудочно-кишечного тракта [2, 3].

ЛН – это непереносимость лактозы, которая обусловлена дефектом фермента лактазы, что приводит к нарушению гидролиза и транспорта лактозы в слизистой оболочке тонкой кишки, которая может быть первичной и вторичной. Первичная (врожденная) ЛН – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное врожденным снижением активности лактазы.

Вторичная (приобретенная) ЛН возникает при поражениях кишечника и связана с повреждением энтероцитов. Такое явление часто наблюдается при гастроинтестинальной аллергии и носит аллергическую природу [4].

Первичная и вторичная ЛН имеют общие патогенетические механизмы и клинические проявления.

ДИСАХАРИД ЛАКТОЗА

Лактоза представляет собой дисахарид, который в организме распадается на глюкозу или галактозу. Она играет важную роль для детского организма, потому как является главным источником энергии и удовлетворяет 40% энергетических затрат ребенка. Лактоза необходима для усвоения кальция, магния, цинка и железа, а также развития центральной нервной системы и мозга. Лактоза участвует в подавлении роста гнилостной и газообразую-

щей флоры и способствует установлению здоровой микробиоты желудочно-кишечного тракта ребенка.

В женском молоке содержится высокая концентрация лактозы – 80–85% углеводов (6–7 г/100 мл), несколько меньше, чем в женском (4,5–5,0 г/100 мл), в коровьем молоке, еще меньшая концентрация – во многих современных низколактозных адаптированных молочных смесях (0,2–1,5 г/100 мл). В небольших количествах содержат лактозу такие молочные продукты, как творог, йогурт, кефир и др. Содержание лактозы в малом количестве связано с бактериальной ферментацией, при которой лактоза разрушается.

В современных условиях лактоза нашла широкое применение в пищевой индустрии как улучшитель текстуры для выпечки, мясных деликатесов, подсластитель напитков, поэтому количество немолочных продуктов, содержащих лактозу, в современном обществе расширяется. Все больше находит лактоза применение в качестве наполнителей для лекарственных препаратов [5–7].

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

На апикальной поверхности щеточной каемки энтероцита находится фермент лактаза, которая фиксируется на клеточной мембране С-терминальным концом. За счет такого расположения может возникнуть лактазная недостаточность, если происходит повреждение слизистой оболочки тонкой кишки [4, 8, 9]. Нерасщепленная лактоза попадает в толстый кишечник, приводя к повышению осмотического давления и тем самым способствуя избыточному поступлению воды в просвет кишечника. С другой стороны, бактерии, ферментируя лактозу, продуцируют большое количество короткоцепочечных жирных кислот (включая молочную кислоту), которые не только используются для образования углекислого газа и водорода, но и способствуют снижению рН толстой кишки. Только лактаза способствует перевариванию лактозы на галактозу и глюкозу, которые впоследствии всасываются.

Зрелые энтероциты на вершине ворсин обеспечивают здоровым детям раннего возраста высокую активность фермента. О подозрении на ЛН можно говорить, когда у здорового ребенка появляется частый водянистый и/или зеленый пенистый стул, возникающий вскоре после кормления молоком. Беспокойство ребенка обусловлено кишечным дискомфортом: вздутием и урчанием, кишечными коликами. При этом ребенок в первое время нормально набирает вес и развивается. При прогрессировании процесса ребенок начинает отставать в физическом развитии, замедляется прибавка массы тела.

ДИАГНОСТИКА ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Для установления диагноза ЛН у детей проводится оценка характерных клинических симптомов болезни, связь их появления с употреблением прежде всего молочных продуктов и положительная клиническая симптоматика при снижении количества лактозы в питании ребенка [10].

В клинической практике, согласно современным литературным данным, допустимо использование так называемого «недельного теста». Некоторые зарубежные исследования показали, что начинать лечение младенческих колик лучше с применения фермента лактазы, для назначения которого необходимо ориентироваться на интенсивность и продолжительность младенческого плача. Терапия ферментным препаратом при ЛН считалась правильной при снижении времени младенческого плача на 45% спустя неделю применения. Отрицательный результат теста предполагает необходимость проведения подбора гипоаллергенной смеси и дальнейшее дообследование ребенка [11].

Диагноз ЛН подтверждается лабораторно-инструментальными методами исследования:

- повышенная экскреция с калом углеводов. Так, в грудном возрасте содержание углеводов в кале составляет до 0,25%, а у детей старше 1 года они не определяются;
- снижение pH кала (< 5,5) при копрологическом исследовании;
- значительное увеличение в кале молочной и уксусной кислоты;
- плоские гликемические кривые после нагрузки лактозой (прирост гликемии меньше 1,1 ммоль/л);
- дыхательный водородный тест: повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе (газовая хроматография).

Более точный метод диагностики ЛН – определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Данный метод имеет ограничения к применению на практике в связи с тем, что он инвазивный и дорогостоящий [10, 12]. Для диагностики первичной ЛН взрослого типа назначается генетическое обследование на наличие генов C/L_{-13910} и C/L_{-22018} , расположенных на хромосоме 2q21.

ТЕРАПИЯ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение назначается тем пациентам с ЛН, которые имеют клинические проявления заболевания. Терапия зависит от характера вскармливания (естественное или искусственное), происхождения (первичная ЛН или вто-

ричная), степени выраженности ЛН и возраста пациента [4, 13, 14, 15, с. 100–103].

Основной терапией ребенка с первичной ЛН является снижение количества лактозы в суточном рационе или ее полное исключение из ежедневного меню. При гиполактазии у ребенка на естественном вскармливании нежелательно уменьшать объемы кормления, поэтому оптимально использовать ферментные препараты. В связи с этим лучшим выбором для детей, находящихся на грудном вскармливании, является использование ферментотерапии – лактазы, которая смешивается со сцеженным грудным молоком и расщепляет лактозу, не влияя на остальные его свойства. Необходимо внести ее в первую порцию сцеженного молока (20–30 мл) и оставить на несколько минут для прохождения ферментации [1, 16].

Если у ребенка диагностирована вторичная ЛН, то в данном случае необходимо провести лечение основного заболевания, которое привело к поражению кишечника. Уменьшение количества лактозы в суточном рационе питания должно рассматриваться как временное мероприятие, проводимое до восстановления целостности слизистой оболочки тонкого кишечника, поэтому целесообразно использовать ферментацию препаратом лактазы грудного молока или той смеси, которую получал ребенок [2, 17–19].

Есть несколько методов снижения употребления данного дисахарида в пищевом рационе: уменьшить или совсем исключить употребление лактоз-содержащих продуктов. Такая мера вполне возможна при вторичной ЛН и у детей более старшего возраста с ЛН взрослого типа. Можно употреблять кисломолочные напитки, масло, твердые сыры, тогда как детям грудного возраста бывает намного сложнее с коррекцией рациона при развитии ЛН, так как молоко является основным продуктом питания.

Если ребенок находился на естественном вскармливании, то крайне важным является его сохранение в полном объеме. Необходимо учитывать, что количество лактозы грудного молока вовсе не зависит от характера питания кормящей женщины. Поэтому не рекомендуется ограничивать употребление лактозосодержащих продуктов в ее рационе, так как это может привести к уменьшению лактации и негативно отразиться на эмоциональном состоянии кормящей женщины.

Наилучшим выбором для детей грудного возраста является сохранение грудного вскармливания и проведение заместительной ферментотерапии, включающей в себя назначение фермента лактазы. Так, фермент «Лактазар» насыпается в первую порцию сцеженного молока, составляющую 20–30 мл, и молоко оставляется на несколько минут. В это время происходит процесс ферментации. Фермент назначают при каждом кормлении по 1 капсуле, и начинают с порции сцеженного молока с добавлением туда лактазы, а далее ребенок ест непосредственно из груди.

Детям, которые находятся на искусственном и смешанном вскармливании, возможно избежать перевода на новые лечебные смеси, не вызывающие клинической симптоматики и повышения содержания углеводов в кале (низколактозные, безлактозные смеси), добавляя в привычные фермент «Лактазар» по 700 ед на 100 мл смеси.

Ребенку с аллергией к белкам коровьего молока и сопутствующей вторичной ЛН, которая часто «скрывает» пищевую аллергию, после определения количества углеводов в кале должна назначаться гипоаллергенная безмолочная диета (смеси на основе полного гидролиза белка, аминокислотные смеси) с учетом продуктов, которые могут содержать лактозу.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Для изучения эффективности фермента «Лактазар» нами обследовано 20 доношенных детей в возрасте от 2 до 5 месяцев с вторичной ЛН, протекающей на фоне гастроинтестинальной аллергии (ГИА). Все дети находились на естественном вскармливании, а кормящие женщины – на гипоаллергенной диете. В исследование вошли дети, у которых была диагностирована гастроинтестинальная аллергия и характерные для ЛН симптомы заболевания, проявляющиеся изменением частоты и консистенции стула, вздутием и урчанием в животе (метеоризм), кишечными коликами, а также увеличением количества углеводов в кале при копрологическом исследовании. Для подтверждения гастроинтестинальной аллергии применялся сбор аллергологического анамнеза, а также специфические аллергологические методы исследования, включающие в себя определение специфических IgE к пищевым аллергенам, в том числе к белкам коровьего молока.

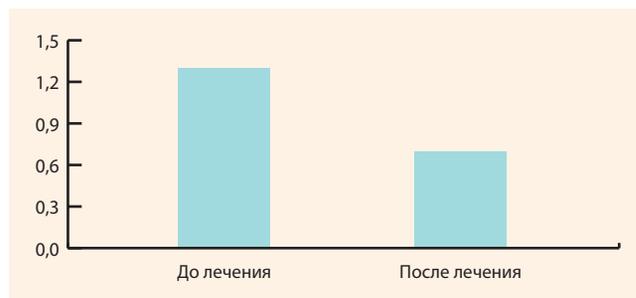
Изучение клинических особенностей течения гастроинтестинальной аллергии в сочетании с вторичной ЛН показало, что частый и жидкий стул выявлен у 17 детей, что составило 85%, причем у 9 (45%) из них частый и жидкий стул сочетался с кишечными коликами. У 3 детей с сочетанной патологией (15%) выявлен выраженный метеоризм, проявляющийся вздутием и урчанием в животе. Срыгивания разной степени выраженности наблюдались у 8 детей (40%). У 5 детей (25%) отмечалась задержка прибавки массы тела с развитием гипотрофии I–II степени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамическое наблюдение за детьми, находящимися на грудном вскармливании и принимавшими фермент «Лактазар» по описанной выше схеме, показало положительную клиническую динамику. Это проявилось в достаточно быстром устранении признаков кишечной диспепсии. Так, нормализация частоты и консистенции стула выявлены с 7-го дня от начала ферментотерапии у 85% детей,

• **Рисунок.** Снижение содержания углеводов в копрограмме на фоне лечения «Лактазаром»

• **Figure.** Reduced carbohydrate content in the coprogram during Lactazar therapy



тогда как кишечная колика купировалась у 95% детей на 5-й день от начала лечения, а проявления метеоризма в 80% случаев на 5–6-й день терапии. Срыгивания уменьшились по частоте и объему в конце 1-й недели терапии у 85%, а полное исчезновение имело место через 2 недели. Клиническая эффективность подтверждалась данными лабораторных методов исследования. Так, у 80% детей к концу второй недели от начала терапии выявлено значительное улучшение показателей копрограммы. Установлено уменьшение содержания углеводов в копрограмме в 1,8 раза – с $1,3 \pm 0,5$ до $0,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) (рис.) у большинства детей, у 20% пациентов не выявлено достоверного снижения данного показателя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что назначение фермента «Лактазар» при сочетанной гастроинтестинальной аллергии и вторичной ЛН у детей первого полугодия жизни позволило не только в полном объеме сохранить грудное вскармливание, но и в большинстве случаев купировать такие симптомы лактазной недостаточности, как срыгивания, кишечные колики, метеоризм, диарея, на фоне снижения нормализации количества углеводов в кале. Использование персонализированного подхода в диетотерапии и применение фермента лактазы способны пролонгировать естественное вскармливание ребенка с ЛН, тем самым способствуя его гармоничному развитию. 

Поступила / Received 14.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2020

Принята в печать / Accepted 20.04.2020

Список литературы

1. Усенко Д.В., Горелов А.В. Лактазная недостаточность. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2009;(1):54–57.
2. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(3):202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730.
3. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Проект Рабочего протокола по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2004;2(1):101–103. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9509485>.
4. Sterch E.S., Mills P.R., Fransen J.A. Biogenesis of intestinal lactase-phlorizin hydrolase in adults with lactose intolerance. Evidence for reduces bio-synthesis and slowed-down maturation in enterocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(4):1329–1337. doi: 10.1172/JCI114842.
5. Абрамова Т.В., Конь И.Я. Терапия лактазной недостаточности у детей первых месяцев жизни. *Лечащий врач*. 2009;(1):68–72. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2009/01/5898400/>.
6. Mngram C.J., Liebert A., Swallow D.M. Population Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance. *EL.S*. 2012. doi: 10.1002/9780470015902.a0020855.pub2.
7. Zecca L., Mesonero J.E., Stutz A. et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett*. 1998;435:225–228. doi: 10.1016/s0014-5793(98)01076-x.

8. Coelho M., Luiselli D., Bertorelle G. et al. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Hum Genet.* 2005;117:329–339. doi: 10.1007/s00439-005-1322-z.
9. Lobley R.W., Burrows P.O., Pemberton P.W., Bradbury P.M., D'Sauza S.W., Smart J.L. Longitudinal variation in the activities of mucosal enzymes in the small intestine of suckling rats. *Reprod Fertil Dev.* 1996;8(3):439–441. doi: 10.1071/rd9960439.
10. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. и др. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей. *Трудный пациент. Педиатрия.* 2006;9(4):12–16. Режим доступа: <http://t-patient.ru/PDF/tp09-2006-pediatrija.pdf>.
11. Kanabar D.J., Randhawa M., Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 2001;14:359–363. doi: 10.1046/j.1365-277x.2001.00304.x.
12. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераскина В.П., Гасилина Т.В. Непереносимость лактозы у детей и взрослых. *Лечащий врач.* 2005;(1):34–38. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2005/01/4531964/>.
13. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Конь И.Я. *Новые технологии питания детей, больных целиакией и лактазной недостаточностью.* 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2008. 119 с.
14. Конь И.Я. Специализированные продукты лечебного питания: характеристика и применение у детей раннего возраста. *Детский доктор.* 2000;(3):43–47.
15. Тутельян В.А., Конь И.Я., Каганов Б.С. (ред.). *Питание здорового и больного ребенка.* М.: Династия; 2007. 324 с.
16. Корниенко Е.И., Митрофанова Н.И., Ларченкова Л.В. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2006;4(5). Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/761?locale=ru_RU.
17. Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Яцык Г.В., Скворцова В.А., Семёнова Н.Н. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни. Лечебное питание при непереносимости углеводов и целиакии. *Практика педиатра.* 2009;(2):10–16. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2189/>.
18. Баранов А.А. (ред.). *Пищевая аллергия. Руководство для врачей.* М.: Педиатр; 2013.
19. Хавкин А.И., Мухина Ю.Г., Бельмер С.В. (ред.) *Гастроэнтерология.* В: Царегородцев А.Д., Таболин В.А. (ред.) *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии.* М.: Медпрактика; 2008. Т. 8. 775 с.

References

1. Usenko D.V., Gorelov A.V. Lactase deficiency. *Consilium Medicum. Peditriya = Consilium Medicum. Pediatrics.* 2009;(1):54–57. (In Russ.)
2. Makarova S.G., Mazanova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Ereshko O.A., Gordeeva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. *Voprosy sovremennoj peditrii = Current Pediatrics.* 2017;16(3):202–212. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730.
3. Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geraskina V.P., Belmer S.V., Gasilina T.V. Draft of the working protocol of diagnosing and treatment of lactase deficiency in children. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition.* 2004;2(1):101–103. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9509485>.
4. Sterch E.S., Mills P.R., Fransen J.A. Biogenesis of intestinal lactase-phlorizin hydrolase in adults with lactose intolerance. Evidence for reduced biosynthesis and slowed-down maturation in enterocytes. *Journal of Clinical Investigation.* 1990;86(4):1329–1337. doi: 10.1172/JCI114842.
5. Abramova T.V., Kon' I.Ya. Therapy for lactase deficiency in young infants. *Lechashchiy vrach = Attending doctor.* 2009;(1). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/01/5898400/>.
6. Mngram C.J., Liebert A., Swallow D.M. Population Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance. *ELS.* 2012. doi: 10.1002/9780470015902.a0020855.pub2.
7. Zecca L., Mesonero J.E., Stutz A. et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett.* 1998;435:225–228. doi: 10.1016/s0014-5793(98)01076-x.
8. Coelho M., Luiselli D., Bertorelle G. et al. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Hum Genet.* 2005;117:329–339. doi: 10.1007/s00439-005-1322-z.
9. Lobley R.W., Burrows P.O., Pemberton P.W., Bradbury P.M., D'Sauza S.W., Smart J.L. Longitudinal variation in the activities of mucosal enzymes in the small intestine of suckling rats. *Reprod Fertil Dev.* 1996;8(3):439–441. doi: 10.1071/rd9960439.
10. Mukhina Yu.G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I. et al. Current approaches to the diagnosis and treatment of disaccharidase deficiency in children. *Tрудный Пациент. Peditriya = Difficult Patient. Pediatrics.* 2006;9(4):12–16. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/PDF/tp09-2006-pediatrija.pdf>.
11. Kanabar D.J., Randhawa M., Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 2001;14:359–363. doi: 10.1046/j.1365-277x.2001.00304.x.
12. Belmer S.V., Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geraskina V.P., Gasilina T.V. Lactose intolerance in children and adults. *Lechashchiy vrach = Attending doctor.* 2005;(1):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2005/01/4531964/>.
13. Baranov A.A., Borovik T.Eh., Kon I.Ya. *New nutrition technologies for children with celiac disease and lactase deficiency.* 2nd ed. Moscow; 2008. 119 p. (In Russ.)
14. Kon I.Ya. Specialized medical food: description and use in young children. *Detskii doctor = Children's doctor.* 2000;(3):43–47. (In Russ.)
15. Tutelyan V.A., Kon I.Ya., Kaganov B.S. (ed.). *Nutrition of healthy and sick children.* Moscow: Dinastiya; 2007. 324 p. (In Russ.)
16. Kornienko E.I., Mitrofanova N.I., Larchenkova L.V. Lactase deficiency in babies and infants. *Voprosy sovremennoj peditrii = Current Pediatrics.* 2006;4(5). (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/761?locale=ru_RU.
17. Borovik T.Eh., Roslavtseva E.A., Yatsyk G.V., Skvortsova V.A., Semyonova N.N. National strategy for feeding infants. Nutritional therapy for carbohydrate intolerance and celiac disease. *Praktika peditra = Pediatrician practice.* 2009;(2):10–16. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2189/>.
18. Baranov A.A. (ed.). *Food allergy. Guide for doctors.* Moscow: Peditr; 2013. (In Russ.)
19. Khavkin A.I., Mukhina Yu.G., Belmer S.V. Gastroenterology. In: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A. *Guidance on pharmacotherapy in paediatrics and paediatric surgery.* Moscow: Medpraktika-M; 2008. Vol. 8. 775 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Зиятдинова Нелли Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: ziatdin@mail.ru

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: tgmal@mail.ru

Бареева Лилия Ахметовна, заведующая дневным стационаром, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420110, Россия, Казань, ул. Сафиуллина, 14; e-mail: Liliya.Bareeva@tatar.ru

Information about the authors:

Nelli V. Ziatdinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: ziatdin@mail.ru

Tatyana G. Malanicheva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: tgmal@mail.ru

Lilya A. Bareeva, Head of Day Patient Department, State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital" of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 14, Safiullin St., Kazan, 420110, Russia; e-mail: Liliya.Bareeva@tatar.ru

Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков

Е.А. Корниенко, ORCID: 0000-0003-2743-1460, e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 192100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Микробиом кишечника является неотъемлемой частью здоровья его хозяина и выполняет несколько важнейших функций: метаболическую, координирующую, защитную, эпигенетическую, которые тесно взаимосвязаны. В условиях дисбиоза нарушение этих функций способствует формированию патологии.

Иммунная система кишечника находится в постоянном взаимодействии с микробиотой. Она представлена всеми иммунными клетками: Т- и В-лимфоцитами, Т-регуляторными (Tr), дендритными клетками, макрофагами. Микропрезентация антигенов происходит через М-клетки, расположенные между эпителиоцитами. На мембране эпителия представлены Toll-подобные рецепторы, распознающие паттерны микробных клеток. Дендритные клетки осуществляют презентацию этих антигенов Т-клеткам и направляют дальнейший адаптивный иммунный ответ.

Иммунная система созревает в результате заселения кишечника микробиотой, что подтверждено экспериментально на животных-гнотобионтах. В физиологических условиях она обеспечивает толерантность к собственной микробиоте посредством Tr-клеток. При дисбиозе толерогенное действие уменьшается, в результате развивается воспаление.

Состояние кишечного барьера. Кишечный барьер поддерживается микробиотой, которая стимулирует синтез муцина и клаудина. При дисбиозе усиливается проницаемость, а иммунная система подвергается атаке микробов и их метаболитов, что способствует воспалению.

Дисбиоз предрасполагает к развитию воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака, метаболического синдрома и ожирения, пищевой аллергии. Микробиота при этих заболеваниях теряет свое разнообразие и богатство и оказывает преимущественно провоспалительное действие.

Влияние пробиотиков на иммунную систему. Пробиотики за счет адгезии в слизистый слой усиливают барьерные функции, взаимодействуют с иммунной системой, влияют на дендритные клетки, способствуя образованию Tr и препятствуя активации ядерного фактора воспаления NF-κB. Метаболиты комменсалов, в частности бутират, усиливают привлечение в толстую кишку Tr-клеток, оказывая толерогенное действие.

Показания к назначению пробиотиков. *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum* доказали действие, аналогичное нормальной кишечной микробиоте, и свою эффективность в лечении дисбиоза у детей и взрослых.

Ключевые слова: микробиота, иммунитет, толерантность, пробиотики, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum*

Для цитирования: Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(10):92–100. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.

Конфликт интересов: Статья публикуется при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации», что не повлияло на результаты исследования.

Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities

Elena A. Kornienko, ORCID: 0000-0003-2743-1460, e-mail: elenkornienk@yandex.ru

St Petersburg State Pediatric University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. The intestinal microbiome is an integral part of the health of its owner and performs several important functions: metabolic, coordinating, protective, epigenetic, which are closely interactive. In conditions of dysbiosis, disturbances of these functions contributes to different disorders.

The intestinal immune system closely interacts with the microbiota. It is represented by all cells: T- and B-lymphocytes, T-regulatory, dendritic cells, macrophages. Micropresentation of antigens occurs through M-cells located between enterocytes. Toll-like receptors that recognize bacterial patterns are presented on the epithelial membrane. Dendritic cells present these antigens to T-cells and direct a further adaptive immune response.

The immune system matures as a result of colonization of the intestine with microbiota, which is confirmed experimentally in gnotobiotic animals. Under physiological conditions, the immune system provides tolerance to its own microbiota through Tr-cells. Tolerogenic effects decrease in dysbiotic conditions, as a result, inflammation develops.

The state of the intestinal barrier. The intestinal barrier is maintained by microbiota, which stimulates the synthesis of mucin and claudine. In dysbiosis, permeability increases, and the immune system is attacked by microbes and their metabolites, which contributes to inflammation.

Dysbiosis predisposes to the development of inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, metabolic syndrome and obesity, food allergies. In these diseases, the microbiota loses its diversity and richness and has a predominantly pro-inflammatory effect.

The effect of probiotics on the immune system. Probiotics, due to adhesion to the mucous layer, enhance barrier functions, interact with the immune system, affect dendritic cells, promoting the formation of Tr and inhibiting the activation of NF- κ B. Commensal metabolites (butyrate) increase the involvement of Tr cells in the colon, exerting a tolerogenic effect.

Indications for the appointment of probiotics. *Enterococcus faecium* and *Bifidobacterium longum* have proven their activities similar to normal microbiota, and effectiveness in treatment of dysbiosis in children and adults.

Keywords: microbiota, immunity, tolerance, probiotics, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum*

For citation: Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):92–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.

Conflict of interest: The article is published with the support of Pfizer Innovations LLC, the support did not affect the research results.

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека содержит до 100 трлн микроорганизмов, что примерно в 10 раз превышает общее количество его собственных клеток. Микробиота разных отделов человеческого тела сейчас активно изучается, но самый большой микробный резервуар организма – это кишечник. Взаимосвязи, возникающие в этой экосистеме, влияют на развитие и здоровье человека.

Микробиом кишечника выполняет несколько важнейших функций:

1. *Метаболическую*: он обеспечивает организм хозяина необходимыми питательными веществами и биоактивными метаболитами, которые могут продуцироваться непосредственно микробами или быть результатом взаимодействия с организмом хозяина или окружающей среды.
2. *Защитную*: он предотвращает колонизацию патогенов, конкурируя с ними или выделяя антимикробные белки, что обеспечивает т.н. колонизационную резистентность. Он поддерживает целостность барьера слизистой оболочки и является важным компонентом в созревании и координации функционирования иммунной системы в кишечнике.
3. *Координирующую*: он обеспечивает двунаправленное взаимодействие оси «мозг – кишка – микробиом», в которых кишечные микробы путем синтеза нейротрансмиттеров, гормонов и других активных субстанций взаимодействуют с ЦНС.
4. *Эпигенетическую*: он влияет на экспрессию генов, за счет продуцируемых метаболитов осуществляет процессы метилирования ДНК, модификации гистонов и может способствовать образованию микро-РНК, блокирующих передачу генетического сигнала к синтезу белка определенного строения.

В состоянии зубиоза (нормального стабильного биоценоза) эти функции кишечной микробиоты обеспечивают здоровье хозяина, но при дисбиозе нарушения этих функций становятся ведущими механизмами развития болезни.

Иммунная система слизистых оболочек является частью общей иммунной системы организма и в то же время отличается определенной автономностью.

Поскольку поверхность соприкосновения с внешней средой в ЖКТ огромна (около 300 м²) и подвержена постоянному воздействию антигенов, в роли которых выступают компоненты питания, вирусы, бактерии и паразиты, иммунная система кишечника должна осуществлять постоянный контроль. Иммунная система кишечника носит название GALT (gut associated lymphoid tissue) – системы [1].

Структурные элементы GALT-системы осуществляют все виды иммунного ответа, в том числе *адаптивный*, сущность которого во взаимодействии между антиген-презентирующими клетками (АПК) и Т-лимфоцитами, что контролируется клетками иммунологической памяти [1, 2].

Иммунокомпетентные клетки, обладающие различной функциональной активностью, располагаются в толще слизистой оболочки или диффузно, или в виде скоплений – солитарных лимфоидных фолликулов. В Пейеровых бляшках они объединены в крупные кластеры. Иммунологически в лимфоидной ткани кишечника выделяют индуктивную и эффекторную зоны. В индуктивной зоне находятся Пейеровы бляшки и солитарные фолликулы. Здесь осуществляется презентация антигена, его распознавание и формирование антиген-специфических клонов лимфоидных клеток. Для эффекторной зоны характерны синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками, проявление клеточной цитотоксичности Т-киллерами, продукция цитокинов Т-лимфоцитами, макрофагами и НК-клетками (естественными киллерами) [2].

Защитный слизистый барьер включает не только иммунные, но и неиммунные компоненты: непрерывный слой цилиндрического эпителия с тесным соприкосновением клеток друг с другом, покрывающий эпителий гликокаликс, ферменты мембранного пищеварения, а также связанную с поверхностью эпителия мембранную микробиоту. Последняя посредством гликоконъюгированных рецепторов соединяется с поверхностными структурами эпителия, усиливая выработку слизи и уплотняя цитоскелет эпителиоцитов.

Toll-подобные рецепторы (TLR) относятся к элементам врожденной иммунной защиты кишечного эпителия, распознающим «своих» от «чужих». Они представляют

собой трансмембранные молекулы, связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры. Идентифицировано 11 типов TLR. Они способны распознавать определенные паттерны молекул антигенов кишечных бактерий и связывать их. Так, TLR-4 является главным сигнальным рецептором для липополисахаридов (ЛПС) Грам(-) бактерий, термических шоковых протеинов и фибронектина; TLR-1,2,6 – липопротеинов и пептидогликанов Грам(+) бактерий, липотейхоевых кислот; TLR-3,7,9 – вирусной РНК. Эти TLR находятся на апикальной мембране кишечного эпителия и связывают антигены на поверхности эпителия. При этом внутренняя часть TLR может служить рецептором для цитокинов, например IL-1, IL-4 и др. TLR-5 находится на базолатеральной мембране эпителиальной клетки и распознает флагеллины энтероинвазивных бактерий, которые уже проникли внутрь эпителия. Активация TLR вызывают протеолиз ингибитора (IκB) фактора транскрипции NFκB, который перемещается в ядро и запускает гены-мишени, кодирующие синтез провоспалительных цитокинов. Обязательная микробиота, например бифидобактерии, не вызывает фосфорилирования IκB и, таким образом, не стимулирует воспалительный ответ [1].

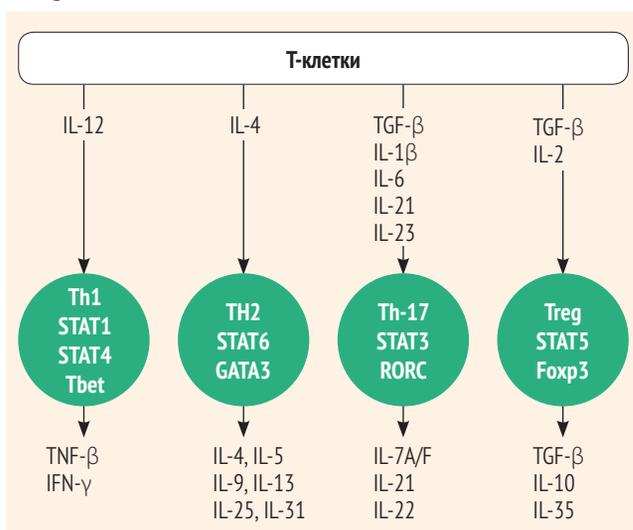
Кишечный эпителий не только выполняет барьерную функцию, но и обеспечивает поступление в организм питательных веществ, витаминов, микроэлементов, солей и воды. Слизистый барьер не представляет собой абсолютно непреодолимого препятствия, он является высоко-селективным фильтром, обеспечивающим контролируемый физиологический транспорт частиц через «эпителиальные отверстия», тем самым может осуществляться персорбция частиц размером до 150 нм. Частицы скапливаются в субэпителиальных макрофагах Пейеровых бляшек и оттуда попадают в мезентериальные лимфоузлы. Вторым механизмом поступления антигенов из просвета кишки является их транспортировка через *M-клетки*, которые расположены среди эпителиальных клеток над Пейеровыми бляшками. Они не выполняют пищеварительных функций, не имеют микроворсинок, но имеют микроскладочки (M-microfolds) [3]. Путем эндоцитоза они транспортируют макромолекулы через клетку, в процессе транспортировки происходит обнажение антигенных структур вещества, на базолатеральной мембране происходит стимуляция дендритных клеток, и в верхней части Пейеровой бляшки антиген презентуется Т-лимфоцитам [4]. Антигены, презентуемые Т-хелперам и макрофагам, распознаются, и в случае наличия на поверхности клеток соответствующих антигену рецепторов ThO-клетки трансформируются под влиянием дендритных клеток в Th1, Th2, Th17 или T_hγ (рис.). Трансформация в Th1 сопровождается выработкой так называемых провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-8, IL-12, TNF-α, IFN-γ, активацией фагоцитоза, миграцией нейтрофилов, усилением окислительных реакций, синтезом IgM – все эти реакции направлены на элиминацию антигена. Дифференцировка в Th17 приводит к синтезу провоспалительных цитокинов IL-17, IL-12 и IL-23. Дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-5,

IL-13, что обычно сопровождается хронической фазой воспаления с выработкой IgG, а также способствует образованию IgE с развитием атопии.

B-лимфоциты в процессе ответа GALT-системы трансформируются в плазматические клетки и выходят из кишечника в мезентериальные лимфоузлы, а оттуда через грудной лимфатический проток – в кровь. С кровью они разносятся в слизистые оболочки различных органов: ротовой полости, бронхов, мочеполовых путей, а также в молочные железы. 80% лимфоцитов возвращается обратно в кишечник, этот процесс носит название *homing*.

У взрослых в желудочно-кишечном тракте обнаруживаются *иммуноглобулины* всех классов. В тощей кишке на 1 мм³ ткани приходится 350 000 клеток, секретирующих IgA, 50 000 – секретирующих IgM, 15 000 – IgG, 3000 – IgD, соотношение клеток, продуцирующих Ig A, M и G, составляет 20:3:1. Стенка кишечника способна синтезировать до 3 г иммуноглобулинов в день, причем корреляции между содержанием их в плазме и кишечном соке не существует. В норме преобладающим среди классов иммуноглобулинов в кишечнике является *секреторный IgA (SIgA)*. Он играет основную роль в специфической гуморальной защите слизистой оболочки, как ковром покрывая последнюю и препятствуя присоединению микробов к эпителию, нейтрализуя вирусы, задерживая проникновение в кровь растворимых антигенов. Интересно, что M-клетки захватывают преимущественно антигены в комплексе с IgA с последующей стимуляцией продукции SIgA. SIgA, который синтезируется в форме димера, хорошо приспособлен к функционированию в кишечнике – он резистентен к воздействию протеолитических ферментов. В отличие от IgG, основного системного иммуноглобулина, SIgA не является спутником воспаления. Он связывает антигены на поверхности слизистой оболочки, препятствуя проникновению их внутрь организма и тем самым предотвращая развитие воспаления [4].

● **Рисунок.** Дифференцировка Т-клеток
● **Figure.** Differentiation of T-cells



Главной функцией GALT-системы является распознавание и устранение «чужих» антигенов или формирование иммунологической толерантности к «своим». Формирование иммунологической толерантности является важнейшим условием существования ЖКТ как барьера на границе внешней и внутренней среды. Поскольку и пища, и нормальная кишечная микробиота являются антигенами, они не должны восприниматься организмом как нечто враждебное и отторгаться им, они не должны вызывать развития воспалительного ответа [5]. Иммунологическая толерантность к пище и облигатной кишечной микрофлоре обеспечивается T_г-клетками через супрессию Th1, Th2 и Th17 с участием IL-10 и стимуляцию Th3 с продукцией TGF- β при условии поступления низких концентраций антигена. Высокие дозы антигена вызывают клональную анемию, при этом T-лимфоциты становятся не способными реагировать на стимуляцию и секретировать IL-2 или пролиферировать. Возможно, формирование оральной толерантности к одному антигену способствует подавлению иммунного ответа и к другим. TGF- β способствует переключению синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgA. Иммунологическая толерантность обеспечивается также синтезом Toll-ингибирующего белка (Tollip) и связанным с ним снижением экспрессии TLR-2.

Эффективность работы GALT-системы зависит от заселения кишечника облигатной микробиотой. Для осуществления взаимодействия между ними M-клетки слизистой оболочки кишечника перманентно транспортируют микробные антигены и презентуют их лимфоцитам, индуцируя их трансформацию в плазмоциты и homing. С помощью этого механизма осуществляется контролируемое противостояние чужеродному для организма антигенному материалу и собственной микробиоте и сосуществование с ней. Наглядным примером огромного значения, которое имеет кишечная микробиота, служат результаты исследований на животных, выращенных в стерильных условиях, – гнотобионтах. В отсутствие микробов у млекопитающих отмечено низкое количество Пейеровых бляшек и в 10 раз меньшее содержание В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Количество гранулоцитов у таких животных было снижено, а имеющиеся гранулоциты были не способны к фагоцитозу, лимфоидные структуры организма оставались рудиментарными. После имплантации стерильным животным представителей нормальной кишечной микробиоты (лактобацилл, бифидобактерий) у них происходило развитие иммунных структур GALT. То есть иммунная система кишечника созревает в результате взаимодействия с кишечной микробиотой, длительной стимуляции ею и адаптации к соответствующим условиям. Эта экспериментальная модель отражает нормальные онтогенетические процессы параллельного становления биоценоза и иммунной системы кишечника [6]. Новорожденный ребенок проходит через сходный процесс.

Первоначальное заселение ЖКТ новорожденного внешней, преимущественно аэробной микробиотой сопровождается воспалительной реакцией со стороны иммунной системы кишечника, что проявляется изменением частоты и характера стула, повышением уровня

фекального кальпротектина. Последующий этап становления и доминирования в кишечнике ребенка бифидобактерий младенческих штаммов принципиально важен для формирования дальнейшей направленности иммунного ответа. В отличие от доминирующих в первые дни протеобактерий, как было показано в опытах *in vitro*, бифидобактерии не способны вызывать воспалительный ответ, в частности активировать ядерный фактор NF- κ B [7]. В культуре клеток они усиливали продукцию IL-10, но не провоспалительных цитокинов (IL-12), что свидетельствует о переключении направленности адаптивного иммунного ответа под их воздействием на формирование иммунологической толерантности. Под их влиянием дифференцировка Th0 происходит преимущественно в сторону T_г-клеток, а все другие направления адаптивного иммунного ответа – Th1, Th2 и Th17 – подавляются. Своевременное переключение на толерогенный ответ снижает риск развития у ребенка в дальнейшем как аллергических, так и аутоиммунных заболеваний. Напротив, вялое, медленное становление анаэробного микробиома и недостаточная колонизация анаэробами – бифидобактериями, бактероидами в первые месяцы жизни становятся предпосылками для возникновения в будущем таких «болезней цивилизации», как пищевая аллергия, бронхиальная астма, ожирение, болезнь Крона, целиакия и др.

Не только сами микробы, но и некоторые микробные метаболиты, такие как КЦЖК и производные триптофана, играют существенную роль в качестве сигнальных молекул для иммунной системы. К примеру, было показано, что *B.fragilis* способствует клеточному и физическому созреванию развивающейся иммунной системы. Как известно, этот вид одним из первых колонизирует кишечник ребенка [8] и играет важную роль в развитии иммунной системы. Среди представителей доминирующего типа у взрослых – *Firmicutes*, бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* продуцируют белок 15кДа, который обладает противовоспалительными свойствами, снижает активацию NF- κ B и предотвращает развитие колита у экспериментальных животных [9]. Клетки Панета (специализированные клетки крипт кишечного эпителия) при попадании микробов в крипту через активацию MyD88-зависимого Toll-like-рецептора активируют выработку нескольких антимикробных белков, которые необходимы для контроля бактериальной транслокации через кишечный барьер [10]. Было показано, что колонизация жгутиковыми бактериями индуцирует созревание T-клеток у мышей-гнотобионтов; предполагается, что именно эти микробы могут играть роль в постнатальном переключении с Th2- на Th1-ответ иммунной системы кишечника [11]. Эти исследования дают представление о том, как комменсалы модулируют иммунитет хозяина.

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Важная роль кишечной микробиоты состоит также в усилении кишечного барьера. Кишечный барьер включает слой защитной слизи, а также непрерывный ряд

кишечного эпителия, клетки которого плотно прилегают друг к другу, препятствуя попаданию как микробов, так и крупных молекул, что обеспечивается работой белков межклеточных соединений: окклюдина, зонулина, клаудинов. Бокаловидные клетки кишечника – это специализированные клетки, которые секретируют слизь, состоящую в основном из О-гликозилированных белков, называемых муцинами, что приводит к образованию слоя слизи, на состав и плотность которого влияет комменсальная микробиота [12]. Было показано, что безмикробные мыши имеют истонченный слизистый слой в толстой кишке, который можно восстановить до уровня, наблюдаемого у обычных мышей, после воздействия бактериальных метаболитов [13]. Олигосахариды грудного молока (ОГМ) имеют строение, сходное с муцином, могут встраиваться в слой слизи и распознаваться комменсальными анаэробами, способными их переваривать, – бифидобактериями и бактероидами. В то же время ОГМ препятствуют адгезии и попаданию в слизистый слой других микробов, не способных прикрепляться к ОГМ. Так регулируется формирование биопленки и создается избранное экологическое сообщество симбионтных микробов, определяющее дальнейшее формирование индивидуально микробиома и его функций. Некоторые комменсалы модулируют экспрессию генов муцина и паттерны гликозилирования. Это может быть достигнуто за счет действия КЦЖК, которые увеличивают экспрессию связанных с муцином генов [14]. Кроме того, бутират обеспечивает энергией клетки кишечного эпителия, а также участвует в усилении кишечного барьера путем активации белка клаудина-1 [15]. Истончение слизистого барьера может происходить в условиях недостаточного поступления пищевых волокон, так как некоторые представители микробиома в их отсутствие начинают питаться компонентами слизи, в результате слизистый слой теряет свою плотность и становится более проницаемым. Это способствует проникновению бактерий к эпителию, взаимодействию их с поверхностными и внутриклеточными распознающими рецепторами и активации воспалительного ответа иммунной системы. Антибиотики оказывают негативное влияние на слизистый барьер, поскольку уменьшают плотность бактериальной биопленки и делают ее проницаемой. Это может усиливать вероятность проникновения патогенных бактерий и пищевых аллергенов. Изменение состава мембранной микробиоты сопровождается нарушением работы белков межклеточных соединений с повышением межклеточной проницаемости. Этот механизм называют синдромом «дырявой кишки» (leaky gut) [16], он имеет важное значение в развитии воспалительных, аллергических и иммунопатологических заболеваний и нарушается при целом ряде внекишечных метаболических, эндокринных, неврологических, кожных и других болезней.

Изменение состава кишечной микробиоты (дисбиоз) предрасполагает к развитию различных заболеваний ЖКТ.

У всех пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК) – болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) – выявлен дисбиоз. Характерной чертой этого дисбиоза является снижение микробного разнообразия [17] и изменение состава с увеличением провоспалительных и снижением толерогенных микробов. Например, у пациентов с БК снижены уровни *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*, увеличены *Ruminococcus* и *Enterobacteriaceae*, в том числе адгезивно-инвазивной *E. coli* [18]. У грызунов было показано, что чрезмерное количество молочного жира [19] и омега-6 ПНЖК усугубляет риск развития ВЗК [20].

Приверженность к западной диете, как было показано, увеличивает частоту развития *колоректального рака*, этому соответствует измененный фекальный микробиом, в частности повышение некоторых видов бактерий, таких как *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Roseburia*, и снижение численности продуцирующих бутират *Lachnospiraceae* [21]. Все больше данных подтверждает обратную зависимость между потреблением клетчатки, фруктов и овощей и риском развития колоректального рака. Долгосрочное потребление клетчатки способствует улучшению барьерной функции кишечника и может снизить риск развития рака, стимулируя кишечную микробиоту, продуцирующую КЦЖК [22].

Диета и кишечная микробиота являются двумя важными компонентами, участвующими в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). Плохо усваиваемые ПВ вызывают продолжительную выработку газов – водорода и метана в кишечнике пациентов с СРК, что коррелирует с выраженностью симптомов заболевания [23]. У пациентов с СРК обнаружено увеличение *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Prevotella* и спорообразующих бактерий, снижение *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria* и *Verrucomicrobium* [24]. Увеличение *E. coli* и уменьшение количества *Bifidobacteria* и бактерий, участвующих в превращении желчных кислот, сопровождается увеличением количества желчных кислот в кале, которые усугубляют симптомы заболевания.

Кишечный дисбиоз также связан с *метаболическими заболеваниями*, такими как ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [25]. Патогенетически эти метаболические заболевания сопряжены с хроническим воспалением, вызванным липополисахаридами – основными компонентами внешней мембраны Грам(-) бактерий. Другие причинные факторы, обусловленные измененной кишечной микробиотой, включают: нарушение кишечного барьера, сниженную продукцию КЦЖК и увеличение других метаболитов, а также нарушения в метаболических путях, участвующих в питании или сборе энергии. Современные исследования демонстрируют, что кишечные микробы имеют решающее значение для общего поступления энергии, влияющей на ожирение [26]. Диеты с ограничением жиров и углеводов приводят к увеличению количества *Bacteroides* и уменьшению содержания *Firmicutes*. У детей с ожирением выявлено

увеличение в кишечнике *Enterobacteriae*, а также снижение соотношения *Bacteroides / Firmicutes*, которые отрицательно коррелируют с индексом массы тела. Кроме того, у детей, страдающих ожирением, наблюдается увеличение КЦЖК и более полное использование пищевых субстратов, что означает, что микробы способны увеличивать образование энергии [27]. При сахарном диабете 2-го типа микробиота кишечника характеризуется увеличением условно-патогенных видов и меньшим количеством бактерий, участвующих в производстве бутирата. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и повышением некоторых микробных метаболитов: ацетальдегида, триметиламина, N-оксида триметиламина, а также повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α). Учитывая, что кишка и печень связаны прямо через портальную вену, это делает печень более уязвимой для микробной транслокации, поступления бактериальных продуктов, эндотоксинов или секретируемых микробами кишечника провоспалительных цитокинов. Тяжесть НАЖБП связана с хроническим воздействием эндотоксинов Грам(-) кишечных бактерий [28]. СИБР коррелирует с повышенной проницаемостью кишечного барьера и стеатозом печени у пациентов с ожирением.

У детей, страдающих *пищевой аллергией*, выявлены изменения в составе кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми детьми. Так, Bjorksten с соавт. обнаружили более высокий уровень *Staph. aureus* и более низкий уровень *Bacteroides* и *Bifidobacteriae* у детей-аллергиков в возрасте 2 лет [29]. У детей с атопией в возрасте 18 месяцев было увеличено количество кластридий IV и IVa кластеров, в то время как у здоровых детей того же возраста количество *Bacteroidetes* было в 3 раза выше по сравнению с детьми с атопией [30]. Проспективные исследования показали, что изменения кишечной микробиоты формируются раньше, чем появляются клинические симптомы аллергии. Поскольку именно бифидобактерии оказывают наиболее значимое воздействие на формирование иммунного ответа в раннем возрасте, их более низкий уровень и медленное становление могут быть определяющими в формировании пищевой аллергии у ребенка. У аллергиков снижено общее количество бифидобактерий и изменен их состав с увеличением количества свойственной взрослым *B. adolescentis* [31]. Рост пищевой аллергии в индустриальных странах связывают с нарушением нормального процесса становления кишечной микробиоты в ранний период постнатального развития с соответствующей утратой иммунологической толерантности. Согласно доминирующей ранее «гигиенической гипотезе», недостаточное взаимодействие с внешними антигенами в раннем возрасте повышает риск аллергических заболеваний за счет преимущественно Th2-направленного сдвига адаптивного иммунного ответа [32]. Однако в свете современных представлений именно нарушение становления кишечной микробиоты позволяет сохранять эту иммунную направленность. Поэтому в последние годы стала более

популярной «гипотеза старых друзей», которая утверждает, что присутствие нормальных бактерий, прежде всего бифидобактерий, в кишечнике крайне важно для созревания дендритных клеток, которые направляют иммунный ответ и стимулируют образование T-регуляторных клеток T_r с продукцией соответствующих цитокинов (TGF-β, IL-10), то есть обеспечивают толерогенную направленность адаптивного иммунитета. Этот механизм подавляет воспалительный ответ к собственным кишечным микробным антигенам, расширяя впоследствии формирование иммунологической толерантности к пищевым и аутоантигенам.

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Адгезия пробиотиков и присутствие их в составе биопленки в покрывающем поверхность эпителия слое слизи обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, T- и B-лимфоцитов, NK-клеток. При взаимодействии с TLR микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что свойственно патогенной и условно-патогенной микробиоте, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотидная ДНК, свойственная облигатным микробам, воспринимается TLR-9 и в присутствии MyD88 не активирует воспалительный ответ, в частности секрецию IL-8 [33]. Пробиотические бактерии могут также препятствовать активации NF-κB, блокируя деградацию его ингибитора IκB [34, 35].

Пробиотики препятствуют апоптозу клеток путем активации антиапоптотической Akt-протеин-киназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением LGG при цитокин-индуцированном апоптозе [34].

Пробиотические микробы распознаются *дендритными клетками*, которые регулируют адаптивный T-клеточный иммунный ответ [36]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом может происходить переключению дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Это мобилизует противинфекционную защиту и может способствовать уравниванию Th1/Th2 ответа. Но дендритные клетки кишечника отвечают также за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам: толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [37]. Более того, метаболиты комменсалов – КЦЖК (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку T_r-клеток, усиливая толерогенное действие.

Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку зависит от состояния иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis* Bb12, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника, отвечающие за образование Тг-клеток и выработку IL-10, то есть способствуют формированию иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Тг-клеток [38]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой – образования Th2 и синтеза IgE [39]. Так, прием *L. rhamnosus* GG в течение 2 недель сопровождался снижением продукции IFN- γ и IL-2, а также IL-4 периферическими Т-лимфоцитами [39]. *S. boulardii* вызывали перераспределение CD4+ Т-клеток с аккумуляцией их в мезентериальных лимфатических узлах и уменьшением в кишечнике, что сопровождалось купированием воспаления в нем [40].

Пробиотики стимулируют образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [41].

Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в разных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным, и сопровождается снижением как желудочно-кишечных, так и внекишечных проявлений воспаления [35].

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

Учитывая многообразие механизмов действия пробиотиков, а также многочисленные работы, доказавшие их эффективность в профилактике и лечении различной патологии, показания к их назначению достаточно широки:

- острые кишечные инфекции легкой и средней степени тяжести, особенно вирусные – профилактика и лечение;
- антибиотикоассоциированная диарея – профилактика;
- профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных колик;
- профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей;
- инфекция *H. pylori* – в качестве адъювантной терапии;
- воспалительные заболевания кишечника: pouchitis и язвенный колит – для достижения и поддержания ремиссии.

Учитывая различия в составе препаратов пробиотиков и строгие требования, которые предъявляются сегодня к ним, можно рекомендовать к применению у детей лишь те штаммы, которые доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях [42].

Штаммы *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum*, входящие в состав препарата Бифидоформ®, являются естественными симбиотическими бактериями, населяющими желудочно-кишечный тракт. Препарат оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Действие обусловлено как непосредственным прямым эффектом входящих в состав препарата компонентов за счет высокой антагонистической активности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, так и опосредованным – за счет стимуляции иммунитета. Адгезивные свойства этих бактерий были оценены по их способности к связыванию со слизью, вырабатываемой культурой клеток человека линии HT29-MTX [43]. Бактерии взаимодействовали с микроворсинками, четко определяемыми на апикальной поверхности клеток, не повреждая эти клетки. Эта адгезия была опосредована белковым фактором, стимулирующим адгезию, присутствовавшим как в цельных бактериальных клетках, так и в супернатанте культуры бифидобактерий. Было показано, что добавление штамма *E. faecium* NCIMB 10415 и штамма *B. longum* BB 46 в пищу модифицирует кишечную микробиоту, уменьшая патогенную нагрузку. Одной из возможных причин этого эффекта может быть прямое подавление пробиотиками роста одних и стимуляция ими роста других представителей облигатной микробиоты. Этот эффект коррелирует с уменьшением выраженности воспалительной реакции.

В исследовании *in vitro*, оценивавшем способность пробиотического штамма *E. faecium* NCIMB 10415 [44] изменять транспортные и барьерные свойства тощей кишки поросенка, было показано, что *E. faecium* улучшает секрецию и всасывание, усиливает барьерную функцию кишечника. Сочетание этих механизмов способствует защите от колонизации патогенными бактериями и проникновения токсинов и, таким образом, предотвращает диарею.

А.М. Silva et al. [45] оценили влияние перорального введения штамма *B. longum* BB 46 на летальность от сальмонеллеза у безмикробных мышей после их внутрижелудочного экспериментального заражения *Salmonella typhimurium*. У животных, получавших пробиотик, была выявлена более высокая выживаемость (40%) по сравнению с контрольной группой (0%). Этот защитный эффект был связан с модуляцией воспалительного ответа.

Е. Miyauchi et al. [46] в рамках исследования механизмов противоколитного действия одного из штаммов *B. longum* оценили взаимосвязь между Т-клетками CD4+, секретирующими IL-17A, и ко-стимулирующими молекулами кишечного эпителия мыши. Бактерии *B. longum* подавляли экспрессию цитокинов и факторов транскрипции, специфичных для Th1 и Th17, и выработку IL-17A.

При добавлении штамма *E. faecium* SF 68 к корму беременных свиноматок и поросят отмечалось уменьшение колонизации всеми сероварами β -гемолитической *E. coli* и энтеропатогенной *E. coli* O-141 [47]. Добавление штамма *E. faecium* SF68 к корму кошек [48] значительно увеличивало процент лимфоцитов CD4+, что также свидетельствует о его системном иммуномодулирующем воздействии. Line et al. [49] сообщили о выделении и очистке бактериоцина, вырабатываемого подвидами *E. faecium*, выделенными из слепой кишки кур; этот бактериоцин продемонстрировал широкий спектр действия в отношении Грам(+) и Грам(-) бактерий, а в очищенном виде показал способность уменьшать колонизацию бактериями рода *Campylobacter*.

Таким образом, кишечная микробиота признана важнейшим органом, тесно взаимодействующим с различны-

ми функциями организма хозяина, среди которых становление и поддержание иммунитета является важнейшей. Усиление противoinфекционной защиты, формирование иммунологической толерантности – это главные механизмы профилактики болезней современности: пищевой аллергии, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, метаболических расстройств. Применение пробиотиков с доказанными свойствами рекомендуется в качестве эффективной меры в предотвращении и лечении этих заболеваний. Выбор пробиотиков должен осуществляться на основе результатов лабораторных и клинических исследований.



Поступила / Received 30.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2020

Принята в печать / Accepted 15.05.2020

Список литературы / References

- Shi N., Li N., Duan X., Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*. 2017;4:59. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9.
- Clavel T., Lagkouvardos I., Gomes-Neto J.C., Ramer-Tait A.E. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol. Rev*. 2017;279(1):8–22. doi: 10.1111/imr.12578.
- Rios D., Wood M.B., Li J., Chassaing B., Gewirtz A.T., Williams I.R. Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol*. 2016;9(4):907–916. doi: 10.1038/mi.2015.121.
- Tilg H., Moschen A.R. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1107–1119. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.036.
- Bjerke G.A., Wilson R., Storro O., Oyen T., Johnsen R., Rudi K. Mother-to-child transmission of and multiple-strain colonisation by *Bacteroides fragilis* in a cohort of mothers and their children. *Applied and Environmental Microbiology*. 2011;77(23):8318–8324. doi: 10.1128/AEM.05293-11.
- Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I. et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511–521. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
- Riedel C.U., Foata F., Philippe D., Adolfsson O., Eikmanns B.J., Blum S. Anti-Inflammatory Effects of Bifidobacteria by Inhibition of LPS-Induced NF- κ B Activation. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(23):3729–3735. doi: 10.3748/wjg.v12.i23.3729.
- Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010;107(27):12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
- Quévrain E., Maubert M.A., Michon C., Chain F., Marquant R., Taliades J. et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65:415–425. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
- Vaishnava S., Behrendt C.L., Ismail A.S., Eckmann L., Hooper L.V. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbe interface. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105(52):20858–20863. doi: 10.1073/pnas.0808723105.
- Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuycer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C. et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity*. 2009;31(4):677–689. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.020.
- Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: Recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):319–330. doi: 10.1007/s11894-010-0131-2.
- Petersson J., Schreiber O., Velcich A., Roos S., Holm L., Phillipson M. et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol: Liver Physiol*. 2011;300(2):327–333. doi: 10.1152/ajpgi.00422.2010.
- Willemsen L.E.M., Koetsier M.A., Van Deventer S.J.H., Van Tol E.A.F. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through dienerial effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut*. 2003;52(10):1442–1447. doi: 10.1136/gut.52.10.1442.
- Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C., Spor A., Laitinen K., Backhed H.K. et al. Host Remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
- Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., Martin C.G., Lozupone C.A. Low Diversity gut microbiota dysbiosis: Drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:34–40. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
- Miyoshi J., Chang E.B. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res*. 2017;179:38–48. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.002.
- Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
- Williams J.E., Price W.J., Shafiq B., Yahvah K.M., Bode L., McGuire M.A., McGuire M.K. Relationships among Microbial Communities, Maternal Cells, Oligosaccharides, and Macronutrients in Human Milk. *J Hum Lact*. 2017;33(3):540–551. doi: 10.1177/0890334417709433.
- Ananthakrishnan A.N., Khalili H., Konijeti G.G., Higuchi L.M., de Silva P., Korzenik J.R. et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970–977. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050.
- Moss A., Nalankilli K. The association between diet and colorectal cancer risk: Moving beyond generalizations. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1821–1823. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.025.
- Gianfredi V., Salvatori T., Villarini M., Moretti M., Nucci D., Realdon S. Is dietary fibre truly protective against colon cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2018;69(8):904–915. doi: 10.1080/09637486.2018.1446917.
- Lazaridis N., Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):171–187. doi: 10.20524/aog.2018.0229.
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
- Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022–1023. doi: 10.1038/4441022a.
- Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during pregnancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1023–1030. doi: 10.3945/ajcn.2010.29877.
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491.
- Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Leoni M.C. et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr*. 2013;39:47. doi: 10.1186/1824-7288-39-47.
- Bjorksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):342–346. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x.
- Nylund L., Satokari R., Nikkila J., Rajilic-Stojanovic M., Kalliomäki M., Isolauri E. et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiology*. 2013;13:12–23. doi: 10.1186/1471-2180-13-12.

32. Платонова Н.Б. Аллергия к белку коровьего молока. *Педиатрия*. 2016;7(3):153–156. doi: 10.17816/PED73153-156.
Platonova N.B. Allergy to cow's milk protein. *Pediatr = Pediatrician*. 2016;7(3):153–156. (In Russ.) doi: 10.17816/PED73153-156.
33. Rakoff-Naboum S., Paglino J., Eslami-Varzanch F., Edberg S., Medzhinov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229–241. doi: 10.1016/j.cell.2004.07.002.
34. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002;277(52):50959–50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
35. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr*. 2002;41(1):132–137. doi: 10.1007/s00394-002-1105-4.
36. Righy R., Kamm M.A., Knight S.C. et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10. *Gut*. 2002;50:70.
37. Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., Wierenga E., Kooyk Y., Kapsenberg M.L. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1260–1267. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
38. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):294–307. doi: 10.1097/MPG.0000000000000597.
39. Braat H., van Den B.J., van Tol E., Hommes D., Peppelenbosch M., van Deventer S. et al. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1618–1625. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1618.
40. Dalmaso G., Cortez F., Imbert V., Lagadec Peyron J.-F., Rampal P., Czerucka D., Groux H. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1812–1825. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.001.
41. Fang H., Elina T., Heikki A., Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000;29(1):47–52. doi: 10.1111/j.1574-695X.2000.tb01504.x.
42. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):526–533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
43. Bernet M.F., Brassart D., Neeser J.R., Servin A.L. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions. *Appl Environ Microbiol*. 1993;59(12):4121–4128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC195875>.
44. Bednorz C., Guenther S., Oelgeschläger K., Kinnemann B., Pieper R., Hartmann S. et al. Feeding the probiotic *Enterococcus faecium* strain NCIMB 10415 to piglets specifically reduces the number of *Escherichia coli* pathotypes that adhere to the gut mucosa. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(24):7896–7904. doi: 10.1128/AEM.03138-13.
45. Silva A.M., Barbosa F.H., Duarte R., Vieira L.Q., Arantes R.M.E., Nicoli J.R. Effect of *Bifidobacterium longum* ingestion on experimental salmonellosis in mice. *J Appl Microbiol*. 2004;97(1):29–37. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02265.x.
46. Miyauchi E., Ogita T., Miyamoto J., Kawamoto S., Morita H., Ohno H. et al. *Bifidobacterium longum* alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing IL-17A response: involvement of intestinal epithelial costimulatory molecules. *PLoS One*. 2013;8(11):79735. doi: 10.1371/journal.pone.0079735.
47. Scharek L., Guth J., Reiter K., Weyrauch K.D., Taras D., Schwerek P. et al. Influence of a probiotic *Enterococcus faecium* strain on development of the immune system of sows and piglets. *Vet Immunol Immunopathol*. 2005;105(1-2):151–161. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.12.022.
48. Veir J.K., Knorr R., Cavadini C., Sherrill S.J., Benyacoub J., Satyaraj E., Lappin M.R. Effect of supplementation with *Enterococcus faecium* (SF68) on immune functions in cats. *Vet Ther*. 2007;8(4):229–238. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18183541>.
49. Line J.E., Svetoch E.A., Eruslanov B.V., Pereygin V.V., Mitsevich E.V., Mitsevich I.P. et al. Isolation and purification of enterocin E-760 with broad antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1094–1100. doi: 10.1128/AAC.01569-06.

Информация об авторе:

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Федеральное бюджетное государственное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Information about the author:

Elena A. Kornienko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg State Pediatric University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков

Т.Н. Суровенко¹, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Е.Ф. Глушкова²✉, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

² Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24

Резюме

По данным из разных регионов и источников, бронхиальной астмой в мире страдает до 22% населения. Это около 358 млн человек. При этом точных цифр распространенности этого заболевания получить не удастся. Несмотря на множество проводимых исследований этого заболевания, разработанных вариантов лечения, астма так и не стала полностью контролируемым заболеванием. Проблема контроля и лечение заболевания, комплаентности пациентов остро волнует современных клиницистов. Ежегодно глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы GINA выпускает новые документы и вносит изменения в лечение и диагностику этого хронического бронхолегочного заболевания. Детская же астма стала не только самым распространенным хроническим заболеванием, но и самой частой причиной госпитализации детей.

Статья представляет собой обзор результатов международных рандомизированных клинических исследований и мнений экспертов относительно лечения неконтролируемой бронхиальной астмы у детей и подростков. Описаны результаты метаанализов 2017–2020 гг. относительно использования тiotропия у детей и подростков. Раскрыто использование схем базисной терапии, включающей применение тiotропия бромида в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества и GINA.

Также авторами представлен клинический случай трудноконтролируемой бронхиальной астмы у ребенка 12 лет. Подробно описано использование тiotропия бромида у данного больного и продемонстрирована эффективность этого препарата.

Ключевые слова: бронхиальная астма, базисная терапия бронхиальной астмы, лечение, тiotропия бромид, клинический пример

Для цитирования: Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2020;(10):101–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-101-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy and control of bronchial asthma in children and adolescents

Tatiana N. Surovenko¹, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Glushkova²✉, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

¹ Pacific State Medical University; 2, Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia

² Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Up to 22% of the population in the world suffer from bronchial asthma according to the data from different regions and sources. This is about 358 million people. At the same time, accurate figures for the prevalence of this disease cannot be obtained. Despite the many ongoing studies of this disease, developed treatment options, asthma hasn't become a fully controlled disease. The problem of control and treatment of the disease as well as patient compliance is of great concern to modern clinicians. Every year GINA releases new documents and makes changes in the treatment and diagnosis of this chronic bronchopulmonary disease. Children's asthma has become not only the most common chronic disease, but also the most common cause of children hospitalization.

This article provides an overview of the international randomized clinical trials results and expert opinions regarding the treatment of uncontrolled bronchial asthma in children and adolescents. The results of 2017–2020 meta-analyses regarding the use of tiotropium in children and adolescents are described. The use of basic therapy schemes is disclosed, including the use of tiotropium bromide in accordance with the recommendations of the Russian Respiratory Society and GINA.

The authors also presented a clinical case of difficultly controlled bronchial asthma in a child of 12 years old. The use of tiotropium bromide in this patient is described in detail and the effectiveness of this drug is demonstrated.

Keywords: asthma, basic therapy of asthma, treatment, tiotropium bromide, clinical example

For citation: Surovenko T.N., Glushkova E.F. Therapy and control of bronchial asthma in children and adolescents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):101–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-101-107.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день является одним из наиболее социально значимых заболеваний во всем мире. Она снижает качество жизни и трудоспособность, обучаемость пациентов, а также приводит к существенным экономическим потерям в масштабе общества и всего государства [1, с. 3–82, 2]. Доказано, что отсутствие контроля за заболеванием в детстве приводит к более тяжелому его течению во взрослом возрасте [3]. Основной задачей лечения БА сейчас является достижение и поддержание ее клинического контроля в течение длительного времени. Это значит, что при правильном подборе терапии количество ограничений жизни пациента должно быть несущественным. При оценке контроля БА у детей с 4 до 11 лет могут использоваться вопросники с-АСТ, АСТ-тест у детей от 12 лет и взрослых, вопросник по контролю над астмой АСQ-5. Контролируемой БА будет считаться, если дневных эпизодов будет 2 или менее в неделю, ограничения активности и ночных симптомов не будет вовсе, а показатели функции внешнего дыхания (ФВД) будут в норме.

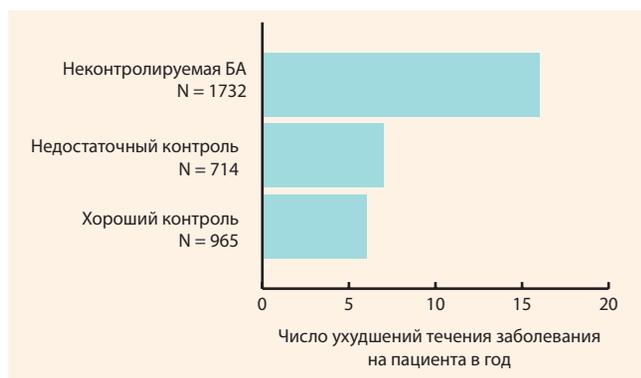
ЦЕЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БА

Долгосрочной целью терапии БА является также снижение риска обострений БА и уменьшение бремени БА для пациента, снижение риска смерти, повреждения дыхательных путей и развития побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов [4].

При этом каждый практикующий врач знает, что добиться абсолютного контроля над течением БА бывает очень сложно. Очевидно, что не все пациенты с неконтролируемой астмой характеризуются тяжелым течением заболевания. В ряде международных документов предложено выделить трудноконтролируемую, или трудную в лечении БА. К данной группе больных относятся пациенты с такими факторами риска, препятствующими достижению контроля, как некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, проблемы приверженности, несоответствующего или неправильного использования

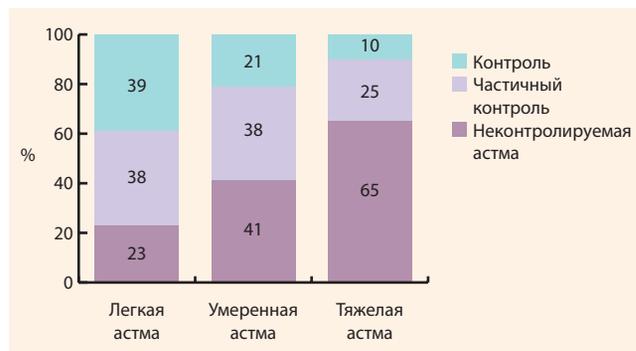
● **Рисунок 1.** Уровень контроля над симптомами БА по критериям GINA (INSPIRE)

● **Figure 1.** Control level of BA symptoms by GINA criteria (INSPIRE)



● **Рисунок 2.** Уровень контроля над симптомами БА (НИКА)

● **Figure 2.** Control level of BA symptoms (NIKA)



лекарств (включая ошибки использования ингаляторов и некорректную технику ингаляции), сохраняющийся контакт с аллергенами у больных аллергической БА [5–7].

Результаты крупного исследования INSPIRE, проведенного в период 2004–2005 гг. в 11 странах мира, показали: несмотря на то что пациенты регулярно принимали назначенную им врачами базисную терапию, 74% использовали дополнительно агонисты β_2 -адренорецепторов короткого действия (КДБА) ежедневно. А на основании опросника ICQ-5 неконтролируемое течение БА имели 51% исследуемых пациентов (рис. 1). Всего в исследовании участвовало 3415 пациентов, что говорит о высокой достоверности полученных результатов [8]. Интересно, что из 51% пациентов с неконтролируемой БА 55% считали свой уровень контроля заболевания «относительно хорошим».

Уровень контроля БА в России по результатам многоцентрового наблюдательного исследования НИКА еще ниже, особенно при тяжелой астме (рис. 2) [9].

В бронхиальном дереве пациента, страдающего БА, присутствуют признаки значимого воспаления даже при легком течении БА. В биоптатах и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживается увеличение числа клеток воспаления, таких как эозинофилы, лимфоциты и тучные клетки [4]. Наиболее типичным клеточным проявлением воспаления дыхательных путей у детей и подростков при БА является эозинофилия крови и мокроты, причем число эозинофилов достоверно выше у тех больных, которые не получают постоянной контролирующей терапии [10].

Важно подчеркнуть, что даже при легком течении БА возможны тяжелые обострения и даже летальный исход. Неудачи в лечении легкой по течению астмы часто обусловлены двумя факторами: врачи могут недооценивать потенциальные риски заболевания и назначать недостаточный объем терапии; больные сами отказываются от постоянного приема терапии [11].

При подборе терапии БА особое внимание уделяется роли и характеру воспаления в дыхательных путях, которое проявляется возникновением симптомов заболевания. На данном этапе развития медицины мы можем говорить, что принципы терапии БА сильно изменились в сравнении со схемами терапии даже 10 лет назад. Ведь современный подход к терапии направлен не только на симптомы, а на различные звенья патогенеза [12].

Различают Т-2- и неТ-2-эндотипы БА. Известно, что у детей и подростков преобладает один из вариантов Т2-воспаления дыхательных путей – аллергическая БА. Соответственно, обострения БА чаще всего связаны с контактом с аллергеном, вирусной инфекцией и физической нагрузкой. При этом даже при отсутствии обострения для этой возрастной категории пациентов характерна гиперреактивность бронхов (специфическая и неспецифическая гиперчувствительность слизистой бронхов к внешним раздражителям). Виновниками могут быть медиаторы воспаления – гистамин, ацетилхолин, серотонин, лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, фактор активации тромбоцитов и др.). Медиаторы могут высвобождаться не только при аллергическом воспалении, но и при неаллергическом [13].

Лечение БА как у взрослых, так и у детей носит ступенчатый характер. Ежегодно международный комитет GINA пересматривает и включает в рекомендации новые возможности диагностики, терапии и профилактики БА у пациентов всех возрастных категорий. В 2020 г. также был проведен пересмотр и документ переиздан [4].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ БА

Если говорить о терапии тяжелой БА у детей старше 6 лет, подростков и взрослых, то можно увидеть, что, согласно GINA, к базисной терапии на 4–5-й степени лечения рекомендовано к высоким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия (ДДБА) добавление тиотропия бромид.

Известно, что дети с БА чаще болеют вирусными инфекциями, чем их сверстники, не имеющие этого заболевания бронхолегочной системы. При этом парасимпатическая нервная система активно стимулируется, что приводит к стойкой гиперреактивности легких и бронхоспазму. Стимуляция парасимпатической нервной системы приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации и гиперсекреции слизи. Регуляция тонуса бронхов осуществляется через мускариновые рецепторы М1, М2 и М3. При блокаде М1- и М3-рецепторов мы получаем благоприятный эффект (бронходилатацию), а М2 – наоборот, бронхоконстрикцию. Поэтому уже несколько десятилетий широко используется и доказал свою эффективность в детской практике антихолинергический препарат короткого действия ипратропиум бромид, в том числе в составе комбинированного препарата Беродуал, для терапии бронхообструкции.

С 2017 г. в Российской Федерации для лечения детей с БА старше 6 лет на 4-й и 5-й ступенях терапии стал доступен длительно действующий ингаляционный антихолинергический препарат 2-го поколения, селективный и обратимый антагонист мускариновых рецепторов тиотропия бромид с использованием уникальной формы доставки – нового ингаляционного устройства респимат [14].

Исследования *in vitro* на мускариновых рецепторах человека и животных (подтипы М1, М2 и М3) показали,

что тиотропий является сильнодействующим, селективным и обратимым антагонистом мускариновых рецепторов. Ассоциация и диссоциация с мускариновыми рецепторами (М1, М2 и М3) происходили медленнее, чем в случае ипратропия: период диссоциации тиотропий-М3-комплексов при 23 °С составил 34,7 ч (у ипратропия – 0,26 ч), что объясняет длительность бронхолитического действия, – тиотропий в течение 24 ч сохраняет бронхопротективный эффект против холинергических стимулов и обеспечивает эффективную бронходилатацию [15].

Этот дополнительный к бронхорасширяющему действию β_2 -агонистов эффект нашел место сначала для лечения БА у взрослых пациентов и доказал свою эффективность и безопасность.

В 2019 г. опубликованы результаты метаанализа и систематический обзор, основанный на 14 рандомизированных контролируемых исследованиях. Целью этого анализа явилась оценка эффективности тиотропия при лечении пациентов со средней и тяжелой БА. Электронные базы данных, такие как Cochrane, Pubmed, Embase, были проверены на предмет выявления квалифицированных исследований до января 2019 г. В обзор были включены данные о 4998 пациентах, принимающих тиотропий, и 5074 – в контрольной группе. На основании объединенных результатов тиотропий был достоверно связан с улучшением утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) (SMD: 3,29, 95% CI: 2,03–4,55), вечерней ПСВ (SMD: 3,36, 95% CI: 2,24–4,48), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) (SMD: 2,67, 95% ДИ: 1,47–3,88) (SMD: 1,90, 95% ДИ: 0,87–2,92) по сравнению с контрольной группой. Различия в жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не были достоверными. Не было значимого различия в частоте нежелательных эффектов (RR: 0,98, 95% CI: 0,94–1,02) и серьезных нежелательных эффектов (RR: 1,08, 95% CI: 0,77–1,52) между двумя группами. Это позволило авторам сделать вывод о значимом положительном эффекте тиотропия на течение среднетяжелой и тяжелой астмы при высоком уровне безопасности терапии [16].

В одном из таких метаанализов, опубликованных в 2020 г. и обобщивших 29 клинических исследований последних лет, которые были посвящены сравнению влияния дополнительной к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) терапии тиотропиумом, агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия (ДДБА) и ингибиторами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) у детей с астмой, показано преимущество тиотропия как в улучшении легочной функции у детей с астмой, так и в профилактике обострений (рис. 3). При том как ДДБА и монтелукаст не оказали значимого влияния на профилактику обострений при добавлении к ИГКС, тиотропий значимо снижал количество обострений. ДДБА и тиотропиум улучшали в равной степени функцию внешнего дыхания детей и подростков по сравнению с монтелукастом и плацебо. Все три контролируемых группы препаратов показали хорошую безопасность при применении у детей [17].

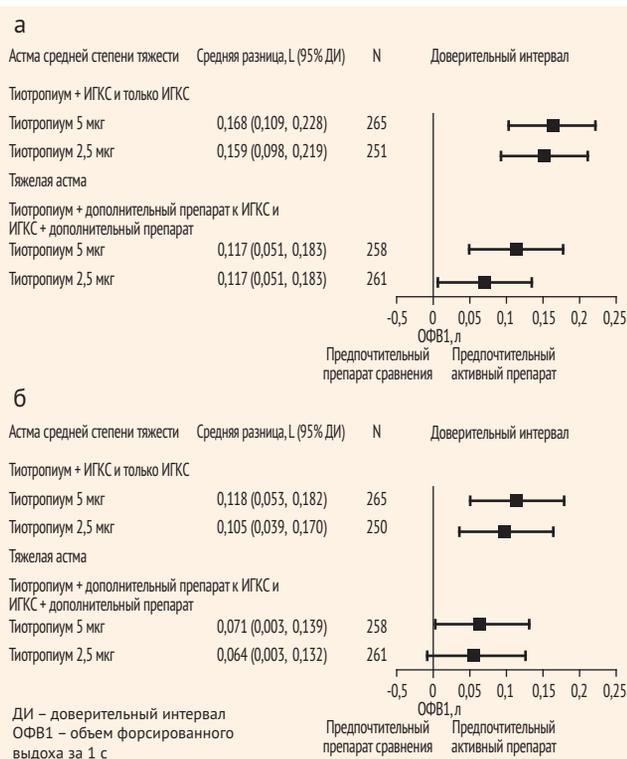
Метаанализ, опубликованный K.R. Murphy, B.E. Chipps в 2020 г. и объединивший 7 крупных исследований, подтвердил высокую эффективность и безопасность тиотропия. В анализ включено 1902 ребенка, из них 102 ребенка в возрасте 1–5 лет, 905 школьников с 6 до 12 лет и 895 подростков 12–17 лет с БА средней и тяжелой степени тяжести с добавлением различных доз тиотропия 5, 2,5 и 1,25 мг к лечению средними/высокими дозами ИГКС вместе или без ДДБА. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность тиотропия в этих возрастных дозах для детей с БА и положительное влияние тиотропия на легочную функцию детей [18].

В дополнение к бронхорасширяющему действию тиотропия в последние годы было показано его ингибирующее действие на ремоделирование дыхательных путей [19]. Как было показано в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, тиотропий имеет прямой противовоспалительный эффект, предположительно, через супрессию активности провоспалительных клеток и выработки цитокинов Т-лимфоцитами – хелперами 2-го типа [20].

Поэтому возможность применения тиотропия бромидом для терапии детей и подростков с историей обострений, несмотря на применение ИГКС и ДДБА, дает определенную надежду лучше контролировать заболевание в этой возрастной категории.

● **Рисунок 3.** Общая разница в лечении по максимальному (а) и минимальному (б) ОФВ1-ответу между тиотропием и плацебо, добавленным к ИГКС, для пациентов с симптоматической умеренной астмой и с симптоматической тяжелой астмой

● **Figure 3.** Overall treatment differential for maximum (a) and minimum (b) FEV1 response between tiotropium and placebo added to IGCS for patients with symptomatic moderate asthma and patients with symptomatic severe asthma



Начиная с 2017 г. тиотропия бромид включен во все международные и национальные руководства по лечению БА у детей и стал широко использоваться для контроля заболевания [14]. Его эффективность и безопасность была исследована в нескольких клинических исследованиях II и III фазы и обсуждалась нами ранее [21]. Многие педиатры приобрели опыт контроля заболевания у детей и подростков, включив тиотропий в базисную терапию БА на 4-й и 5-й ступени лечения, как рекомендовано в национальных руководствах. Поэтому анализ эффективности и безопасности терапии детей и подростков с применением тиотропия бромидом в рутинной клинической практике в настоящее время приобрел особую актуальность. В последние годы этой проблеме посвящено немало клинических исследований, метаанализов и обзоров [22–24].

В одном из них объединен опыт лечения более 1600 детей и подростков с бронхиальной астмой различной степени тяжести [25]. При разработке лечебных стратегий для детей вопросы безопасности имеют особое значение, тщательный анализ лечения такой большой группы подтвердил высокую безопасность препарата у детей разного возраста, сравнимую с плацебо. Поэтому в настоящее время возможность применения тиотропия рассматривается также при лечении персистирующей астмы у детей с 1-го года. Результаты таких исследований уже опубликованы [26]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длилось 12 недель и проводилось в 32 клиниках 11 стран Европы, Азии и Северной Америки. В исследование было включено 102 ребенка в возрасте от года до 5 лет с персистирующими в течение не менее 6 мес. симптомами, получающих ИГКС. Часть из них получала другие препараты для контроля БА. Дети были разделены на 3 группы: 36 детей получали тиотропий 3 мг (две ингаляции по 1,5 мг 1 раз в день), 32 – тиотропий 5 мг (2 ингаляции по 2,5 мг 1 раз в день) и 34 ребенка получали плацебо. Исследование показало высокую безопасность препарата в изучаемых дозах, сравнимую с плацебо. В группах тиотропия значительно меньше было количество обострений, хотя шкала дневных симптомов значимо не отличалась от группы плацебо.

В настоящее время проводится интересное исследование эффективности тиотропия при обструкции у детей раннего возраста при его интермиттирующем назначении у детей с эпизодами одышки на фоне вирусной инфекции по сравнению с интермиттирующим курсом флутиказона пропионата. В обеих группах допускается применение сальбутамола по требованию. Предварительные результаты работы научной группы Mica J. Macela (Хельсинки) ожидаются в 2020 г. [27].

Полученные в результате этих исследований данные по высокой безопасности тиотропия у детей разного возраста позволили применять тиотропий не только для лечения БА на 4-й и 5-й ступени терапии, но и использовать его для контроля астмы средней степени тяжести, начиная с 3-й ступени терапии. В одной из последних работ, опубликованных в журнале ВОЗ в 2019 г., предла-

гается новый подход к лечению нетяжелой астмы у детей в возрасте 6–12 лет в условиях реальной клинической практики с применением тиотропия для базисной терапии [28].

С учетом того что исследования последних лет показали преимущество раннего назначения противовоспалительной терапии ИГКС, бронхолитические препараты назначаются в режиме по требованию на фоне ИГКС, в том числе возможен выбор между тиотропием и ДДБА у детей со среднетяжелой астмой. Оценка индивидуального ответа на бронхолитическую терапию ДДБА и/или тиотропием и выбор эффективного препарата полностью соответствуют персонализированному подходу к лечению. Поэтому авторы предлагают изменить подход к лечению нетяжелой астмы у детей старше 6 лет.

Авторы считают, что уже на 1-й ступени терапии недостаточно только применения КДБА по требованию, желательнее раннее назначение базисной терапии малыми дозами ИГКС или монтелукаста в возрастной дозировке, поэтому предлагают рассмотреть интермиттирующие курсы ИГКС у детей с интермиттирующими симптомами или вирус-обусловленными обострениями. Действительно, такие курсы доказали в исследованиях эффективность, сравнимую с ежедневным назначением монтелукаста, но меньшую по сравнению с постоянным приемом низких доз ИГКС [29, 30].

На 2-й ступени терапии астмы возможен индивидуализированный подбор базисной терапии – низкие дозы ИГКС как препараты первого выбора, но у детей с сопутствующим аллергическим ринитом и хорошим ответом на монтелукаст возможен выбор альтернативной противовоспалительной терапии монтелукастом. Перспективно также применение мелкодисперстных препаратов ИГКС и комбинированных препаратов ИГКС с КДБА. В нашей стране такой препарат (беклометазон + сальбутамол) доступен для лечения взрослых, но не детей.

На 3-й ступени терапии возможны различные стратегии для улучшения контроля – повышение дозы ИГКС, добавление к низкой дозе ИГКС монтелукаста или ДДБА. Сравнение этих протоколов показало, что у большинства детей, но не у всех контроль достигается добавлением ДДБА. Другая возможность для усиления терапии – режим MART-терапии (Maintenance And Reliever Therapy) комбинированными препаратами будесонида и формотерола в режиме базисной терапии и терапии по требованию. Эти традиционные подходы авторы дополнили дополнительной опцией: при неполном контроле добавить ингаляционное применение тиотропия бромидом 5 мг 1 раз в день с целью улучшения легочной функции и профилактики обострений. Эта рекомендация основана на результатах исследований для детей и подростков [31, 32].

Причем препарат может быть как дополнением к уже проводимой терапии ИГКС + ДДБА у детей старше 6 лет, так и единственным дополнением к ИГКС у детей младше 6 лет, где применение БАДД не рекомендовано [26].

Такой инновационный подход в лечении детей с БА средней степени тяжести весьма перспективен, однако в РФ не зарегистрирован.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Алина П., 12 лет. Жалобы на момент осмотра: ежедневные приступы удушья, сухой приступообразный кашель, одышка, усиливающаяся при физической нагрузке, чувство нехватки воздуха, постоянная заложенность носа.

Анамнез жизни: Девочка от 2-й беременности, протекавшей на фоне нефропатии. Из двойни. Роды 2 в 34 нед. Вес при рождении 1980 кг, рост 50 см. Искусственное вскармливание с рождения. В 7 дней с диагнозом: *Неонатальная пневмония тяжелая. ДН – 3 ст.* Переведена в отделение неонатологии.

Наследственный анамнез: отягощен по аллергическим заболеваниям.

Лекарственный анамнез: непереносимость антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Анамнез заболевания: с 6 месяцев – обструктивные бронхиты до 5–6 раз в год. В 2011 г. выставлен диагноз: *Бронхиальная астма, аллергический ринит.* Неоднократно находилась на стационарном лечении с обострением симптомов астмы.

В течение 2 лет девочка получала ИГКС *сальметерол/флутиказон* в дозе 25/125 два раза в день, *назальный ГКС мометазон фуروات* по 100 мкг один раз в день, *дезлоратадин* 5 мг, *монтелукаст* 5 мг. На фоне базисной терапии потребность в β_2 -агонистах сохранялась ежедневно, до 2–3 раз в день и ночью.

При осмотре: состояние средней степени тяжести за счет бронхообструктивного синдрома. Гипостенического телосложения. Кожный покров чистый. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания. При аускультации – сухие свистящие хрипы, сохраняющиеся при спокойном дыхании. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД – 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

Результаты обследования: общий IgE 480,3 МЕ/ml.

Выявлена бытовая сенсibilизация: специфические IgE к *D. farinae* – 9,919 МЕ/ml, *D. pteronyssinus* – 3,593 МЕ/ml. Сенсibilизация к пыльце деревьев – 8,625 МЕ/ml. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлена умеренная обструкция. Проба с бронхолитиком положительная – 320 мл и 16%. Скарификационные кожные пробы не проводились.

Диагноз: Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая. Аллергический ринит, персистирующее течение. Бытовая сенсibilизация. Поллиноз (сенсibilизация к пыльце деревьев).

С марта 2018 г. рекомендовано: к лечению добавить ингаляционный тиотропия бромид 2,5 мг 2 ингаляции вечером. С 2018 г. девочка получает: серетид 100/250 х 2 раза в день, тиотропий респимат 2,5 мг 2 дозы вечером, монтелукаст 5 мг.

Состояние значительно улучшилось: приступы обструкции реже – 1–2 раза в неделю, ночью не беспокоят. Наблюдались обострения 1–2 раза в год при вирусной инфекции и в период цветения деревьев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия БА у детей и подростков в настоящее время претерпела значительные изменения в связи с появлением длительно действующего бронхолитика М-холинолитического действия – тиотропия в ингаляционной форме. В настоящее время он применяется у детей старше 6 лет на 4–5-й степени терапии БА. Резуль-

таты последних клинических исследований показывают его высокие потенциальные возможности для лечения детей более раннего возраста в соответствующих возрастных дозировках, в том числе при нетяжелой астме, и тяжелых, в том числе жизнеугрожающих, обострений БА. 

Поступила / Received 13.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2020
Принята в печать / Accepted 02.06.2020

Список литературы

- Омельяновский В.В. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Отчет по исследованию за 2008–2009 годы. М.; 2010. 63 с.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Karin C., Pijnenburg M., Lodrup C. Bronchial asthma. ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine. *European Respiratory Review*. 2015;24(136):178–186. doi: 10.1183/16000617.00003714.
- Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention 2020. GINA website. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf.
- Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
- 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. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651–661. doi: 10.1111/resp.13026.
- Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87–93. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R. et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):669–674. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.669.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):41–50. Режим доступа: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/313>.
- Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624.
- Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место антилейкотриеновых препаратов в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(4–5):71–78. Режим доступа: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/298>.
- Greenberger P.A. Lessons Learned From Clinical Trials of Asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):410–413. doi: 10.2500/aap.2019.40.4259.
- Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):733–740. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
- Meng J.F., Li H., Luo M.J., Li H.B. Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16637. doi: 10.1097/MD.00000000000016637.
- Vogelberg C., Goldstein S., Graham L., Kaplan A., de la Hoz A., Hamelmann E. A comparison of tiotropium, long-acting β_2 -agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):19. doi: 10.1186/s12931-020-1282-9.
- Murphy K.R., Chipps B.E. Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(3):267–276. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.030.
- Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. Erratum to: The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0099-y.
- Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Watanabe Y. et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1266–1275. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03478.x.
- Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2018;(17):192–198. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198.
- Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M. et al. 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.
- Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unsel A., Engel M., Boner A.L. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. doi: 10.1183/13993003.01100-2016.
- Hamelmann E., Szefer SJ. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
- Vogelberg C., Szefer SJ., Vrijlandt E.J.L.E., Boner A.L., Engel M., El Azzi G. et al. Tiotropium add-on therapy has a safety profile comparable with that of placebo in children and adolescents with symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1801824. doi: 10.1183/13993003.01824-2018.
- Vrijlandt E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T., Graham L.R. et al. Safety and efficacy of tiotropium in 1–5-year-old children with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):127–137. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2.
- Efficacy of Intermittent Tiotropium in Early Childhood Wheezing. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199976>.
- Kalayci O., Abdelateef H., Pozo Beltrán C.F., El-Sayed Z.A., Gómez R.M., Hossny E. et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J*. 2019;12(9):100054. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100054.
- Ducharme F.M., Lemire C., Noya F.J. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:339–353. doi: 10.1056/NEJMoa0808907.
- Szefer SJ., Phillips B.R., Martinez F.D. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):233–242. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.014.
- Vogelberg C., Engel M., Laki I. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;(6):2160–2162. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.032.
- Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):441–450. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.

References

1. Omelyanovskiy V.V. *Socio-economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. Report on research for 2008-2009*. Moscow; 2010. 63 p. (In Russ.)
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
3. Karin C., Pijnenburg M., Lodrup C. Bronchial asthma. ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine. *European Respiratory Review*. 2015;24(136):178–186. doi: 10.1183/16000617.00003714.
4. *Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention 2020*. GINA website. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf.
5. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
6. 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. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
7. Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651–661. doi: 10.1111/resp.13026.
8. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
9. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Russian Pulmonology Journal = Pulmonologiya*. 2011;(6):87–93. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
10. Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R. et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):669–674. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.669.
11. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Viesel A.A., Demko I.V. et al. Principles of selecting therapy for patients with mild asthma. Raaci and rro agreed recommendations. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):41–50. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/3-2017.pdf>.
12. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624.
13. Kurbatcheva O.M., Galitskaya M.A. The place of antileukotriene medications in antiinflammatory therapy of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2017;14(4–5):71–79. (In Russ.) Available at: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/298>.
14. Greenberger P.A. Lessons Learned From Clinical Trials of Asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):410–413. doi: 10.2500/aap.2019.40.4259.
15. Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):733–740. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
16. Meng J.F., Li H., Luo M.J., Li H.B. Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16637. doi: 10.1097/MD.00000000000016637.
17. Vogelberg C., Goldstein S., Graham L., Kaplan A., de la Hoz A., Hamelmann E. A comparison of tiotropium, long-acting β_2 -agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):19. doi: 10.1186/s12931-020-1282-9.
18. Murphy K.R., Chipps B.E. Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(3):267–276. doi: 10.1016/j.ana.2019.11.030.
19. Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. Erratum to: The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0099-y.
20. Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Watanabe Y. et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1266–1275. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03478.x.
21. Surovenko T.N., Glushkova E.F. New possibilities for asthma therapy in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):192–199. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198.
22. Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmond R., Hamelmann E., Engel M. et al. 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.
23. Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unsel A., Engel M., Boner A.L. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. doi: 10.1183/13993003.01100-2016.
24. Hamelmann E., Szefer SJ. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
25. Vogelberg C., Szefer SJ., Vrijlandt E.J.L.E., Boner A.L., Engel M., El Azzi G. et al. Tiotropium add-on therapy has a safety profile comparable with that of placebo in children and adolescents with symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1801824. doi: 10.1183/13993003.01824-2018.
26. Vrijlandt E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T., Graham L.R. et al. Safety and efficacy of tiotropium in 1–5-year-old children with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):127–137. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2.
27. Efficacy of Intermittent Tiotropium in Early Childhood Wheezing. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199976>.
28. Kalayci O., Abdelateef H., Pozo Beltrán C.F., El-Sayed Z.A., Gómez R.M., Hossny E. et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J*. 2019;12(9):100054. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100054.
29. Ducharme F.M., Lemire C., Noya F.J. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:339–353. doi: 10.1056/NEJMoa0808907.
30. Szefer SJ., Phillips B.R., Martinez F.D. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):233–242. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.014.
31. Vogelberg C., Engel M., Laki I. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;(6):2160–2162. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.032.
32. Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):441–450. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.

Информация об авторах:

Суровенко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Глушкова Евгения Федоровна, врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: glushkovaef@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana N. Surovenko, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Glushkova, allergist/immunologist of the Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution State Scientific Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: glushkovaef@gmail.com

Ингаляционная терапия бронхиальной астмы в условиях педиатрического участка

В.М. Делягин, ORCID: 0000-0001-8149-7669, e-mail: Delyagin-doktor@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Резюме

Распространенность бронхиальной астмы среди детей по различным регионам России колеблется от 10,9–9,6% до 50–55%. Среди учащихся лицеев частота бронхиальной астмы составляет 33,1%, в наиболее переполненной школе – 45,8%. Чаще бронхиальная астма протекает в легкой, реже – среднетяжелой форме. Поэтому основная нагрузка по ведению таких пациентов падает на амбулаторное звено. Диагностируется на основании респираторных симптомов в виде свистящих хрипов, затруднения дыхания, напряжения и вздутия грудной клетки, кашля. Астматический приступ при бронхиальной астме любой степени тяжести может протекать как тяжелый или даже астматический статус, что, наряду с показателями распространенности бронхиальной астмы, определяет первоочередную важность амбулаторного контроля заболевания. Принципиальным является подавление местного воспаления бронхов и снятие бронхоспазма. Существенное значение для исходов бронхиальной астмы у детей имеет адекватность и систематичность лечения. Своевременное противовоспалительное лечение может привести к ремиссии. Наиболее оптимальным является ингаляционная техника введения противовоспалительных препаратов и бронходилататоров. Рассматривается возможность применения бекламетазона (ингаляционный глюкокортикостероид), комбинации флутиказона и салметерола, ипратропия бромида российского производства, эффективность которых доказана в практической работе и оправдана экономически. ИГКС, действующие локально, обладают выраженной противовоспалительной активностью, подавляя как острое, так и хроническое воспаление. Приведены клинические примеры детей с atopическим дерматитом и выявленным диагнозом бронхиальной астмы, с оптимальным выбором лечения. Доказано, что применение современных ингаляционных препаратов в комплексном лечении приводит к ремиссии бронхиальной астмы.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лечение, ингаляционная терапия, ингаляционный глюкокортикостероид, антилейкотриены

Для цитирования: Делягин В.М. Ингаляционная терапия бронхиальной астмы в условиях педиатрического участка. *Медицинский совет*. 2020;(10):108–114. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-108-114.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Inhalation therapy for bronchial asthma in the conditions of paediatric section

Wassili V. Delyagin, ORCID: 0000-0001-8149-7669, e-mail: Delyagin-doktor@yandex.ru

National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The prevalence of bronchial asthma among children in different regions of Russia ranges from 10.9–9.6% to 50–55%. The frequency of bronchial asthma among lyceum students is 33.1%, while in the most overcrowded school it is 45.8%. Bronchial asthma occurs more frequently in the mild, less frequently in the medium form. Therefore, the main burden on the management of such patients falls on the ambulatory segment. Diagnosed on the basis of respiratory symptoms such as wheezing, difficulty breathing, strain and bloating of the chest, coughing. Asthmatic attack with bronchial asthma of any degree of severity can be as severe or even asthmatic status, which, along with the prevalence of bronchial asthma, determines the primary importance of ambulatory control of the disease. It is fundamental to suppress local bronchial inflammation and remove bronchospasm. Adequacy and systematic treatment is essential for the outcome of bronchial asthma in children. Timely anti-inflammatory treatment can lead to remission. Inhalation techniques of anti-inflammatory drugs and bronchodilators are the most optimal. The possibility of application of beclometasone (inhalation glucocorticosteroid), a combination of fluticasone and salmeterol, ipratropium bromide of Russian manufacture, which efficiency is proved in practical work and economically justified, is considered. IGCS, acting locally, have a pronounced anti-inflammatory activity, suppressing both acute and chronic inflammation. Clinical examples of children with atopie dermatitis and the revealed diagnosis of bronchial asthma, with an optimum choice of treatment are given. It is proved that application of modern inhalation drugs in complex treatment leads to bronchial asthma remission.

Keywords: children, bronchial asthma, treatment, inhalation therapy, inhaled glucocorticosteroid, antileukotrienes

For citation: Delyagin W.V. Inhalation therapy for bronchial asthma in the conditions of paediatric section. *Medical Council*. 2020;(10):108–114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-108-114.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА, J46) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Диагностируется на основании респираторных симптомов в виде свистящих хрипов, затруднения дыхания, напряжения и вздутия грудной клетки, кашля. Симптомы варьируют по времени и выраженности параллельно вариации затруднения выдоха [1]. Таким образом, БА – хроническое воспаление дыхательных путей, в котором задействованы многие клетки, особенно мастоциты, эозинофилы и Т-лимфоциты. У индивидуумов, генетически предрасположенных к БА [2], это воспаление ведет к повторным эпизодам свистящих хрипов, кашля, одышки, вздутия грудной клетки. Указанное состояние широко распространено, но возникающая обструкция дыхательных путей разрешается либо самостоятельно, либо под действием лечения. Воспаление является и причиной гиперреактивности бронхов в ответ на самые различные раздражители [3]. Принципиальным в определении БА является указание на воспаление и спазм дыхательных путей, что обосновывает выбор препаратов.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БА, СТРУКТУРА

Распространенность БА, ее структура определяют приоритетные направления профилактики и лечения. В Москве распространенность БА в разные годы среди детей составляет 10,9–9,6%, среди подростков – 28,2–26,2% (в том числе среди юношей – 36,3–34,5%), среди взрослых – 10,4–10,5%¹. Распространенность БА в разных странах за последние десятилетия выросла с 48–55% до 76–133%, даже до 200% в США, Англии, Новой Зеландии и некоторых других странах. По результатам наших исследований, в общем спектре болезней класса J (152,6% в обследованной популяции) на БА приходится 31–42%, еще 14% – на аллергические риниты, часто сопровождающие течение БА. В среднем по России распространенность астмы составляет 50–55% с большими колебаниями в зависимости от тщательности диагностики и особенностей среды обитания. По собственным данным, среди детей одного из областных центров Северо-Западного региона России распространенность БА составляет 29,05%, в популяции школьников – 33,0% (среди мальчиков – 32,3%, среди девочек – 35,3%). С возрастом отмечается уменьшение этого показателя в среднем в популяции за период пребывания в школе с 43,6% до 23,1%. У мальчиков распространенность падает с 30,5% в 7 лет до 21,5% в 17, у девочек за тот же период – с 57,3% до 38,1%. Такая динамика, не совсем типичная для хронического течения БА, позволяет предполагать, что часть случаев, диагностированных как БА, оказывается бронхообструктивным синдромом на фоне инфекций (известно, что виру-

сы могут блокировать рецепторы к кортикостероидам в бронхах, способствовать пролиферации мышечного слоя) или невротической реакцией (по типу синдрома гипервентиляции). Для уточнения роли социальных факторов мы оценили распространенность БА среди детей, посещающих различные школы. Распространенность астмы в лицах составляла 33,1% (т.е. близко к среднему показателю в общей популяции школьников). Распространенность астмы в наиболее переполненной школе была 45,8%, что выше, чем в общей популяции: 29,05%; $p < 0,001$. Аналогичные тенденции прослеживаются и по зарубежным данным [3–5].

ПРИЧИНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ БРОНХИАЛЬНУЮ АСТМУ

У детей в возрасте до 5 лет самая частая причина астматических симптомов – вирусные инфекции верхних дыхательных путей. Показателями перехода транзиторных свистящих хрипов в собственно астму являются три эпизода свистящего дыхания («музыкальных хрипов») в год в первые 3 года жизни и один из двух больших факторов риска (атопический дерматит или БА у родителей) или два из трех малых факторов риска (свистящие хрипы вне простуды, эозинофилия более 4% в периферической крови, пищевая аллергия) [6].

В 27–33% случаев астма начинается в возрасте до 1 года, 55% всех больных имели симптомы астмы уже в возрасте до 3 лет, 80–85% – до 6 лет. Дети в большинстве случаев (60–70%) страдают бронхиальной астмой легкой степени тяжести. У 20–30% регистрируется БА средней степени тяжести. Только у 5–10% больных детей диагностируется тяжелая астма с ежедневными симптомами, ограничением дневной нагрузки, ночной нехваткой воздуха, частыми обострениями, госпитализациями, хронически измененными функциями легких. Вопрос о степени тяжести астмы дискуссионный. Классификация БА по степени тяжести позволяет оптимизировать схему назначения препаратов, не более. Важнее, что астматический приступ при БА любой степени тяжести может протекать как тяжелый или даже как астматический статус [3, 7, pp. 313–322], что, наряду с показателями распространенности БА, определяет первоочередную важность амбулаторного контроля заболевания.

Тяжесть течения БА и показатели ее контроля определяют выбор препаратов и тактику врача [8, pp. 262–266e1, 9]. У детей младшего возраста основное внимание уделяется частоте, длительности и выраженности бронхообструкции, ограничению физической активности, дозе получаемых препаратов (табл. 1).

После 4–6 лет дополнительным и едва ли не определяющим показателем контроля БА и прогноза является показатель скорости форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV1). Но и у детей младшего возраста надо стремиться к объективизации оценки тяжести БА путем определения функций внешнего дыхания. Современные аппараты это вполне позволяют [10]. Определение функций легких должно быть рутинной процедурой при ведении пациента с БА (рис. 1).

¹ Доклад о состоянии здоровья населения г. Москвы в 2008 г. М.; 2009. Основные показатели здоровья населения г. Москвы и деятельности медицинских организаций государственной системы здравоохранения г. Москвы за 2017 г. М.; 2018.

- **Таблица 1.** Характеристики бронхиальной астмы как показатели контроля ее течения [8, pp. 262–266e1]
- **Table 1.** Characteristics of bronchial asthma as indicators of its course control [8, pp. 262-266e1]

Симптомы		Степень контроля БА		
В ближайший месяц у ребенка были:		Хорошая	Удовлетворительная	Нет контроля
Дневные приступы бронхообструкции длительностью несколько минут чаще 1 раза в неделю	Да/Нет	Ни одного из перечисленных признаков	1–2 признака	3–4 признака
Активность (отстает в беге, активных играх от детей?) Устает от физических нагрузок раньше других детей?	Да/Нет			
Медикаменты требуются чаще, чем 1 раз в неделю*	Да/Нет			
Ночные пробуждения или ночной астматический кашель	Да/Нет			

Признаки обострения течения БА в ближайшие месяцы

- Отсутствие контроля за течением БА**
- 1 и более эпизодов тяжелых приступов бронхообструкции в предшествующий год
- Начало сезона, в течение которого у данного ребенка привычно обостряется течение БА (период цветения; поздняя осень)
- Контакт с поллютантами (табачный дым, другие загрязнители воздуха), внутриквартирные и внешние аллергены, особенно в комбинации с вирусной инфекцией
- Хронические отрицательные эмоции, социально-экономические проблемы
- Неудовлетворительный контакт с медицинской службой, нарушение техники ингаляций

Факторы риска длительной бронхообструкции

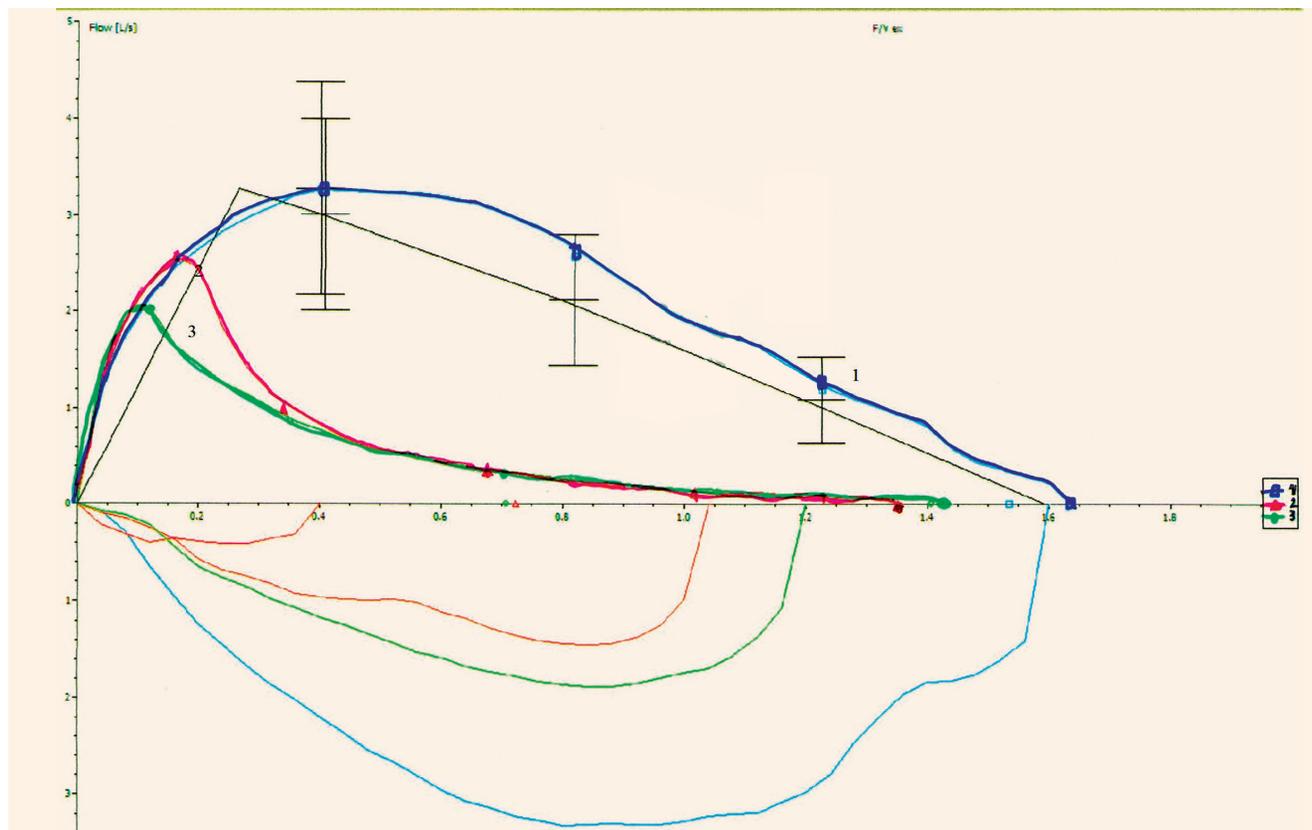
- Тяжелое течение БА с госпитализациями по поводу тяжелых приступов бронхообструкции
- Бронхиолит в анамнезе

Факторы риска побочного действия препаратов

- Частые курсы пероральной терапии кортикостероидами
- Высокие дозы ингаляционных кортикостероидов или пролонгированные ингаляционные препараты
- Нарушение техники ингаляций. Недостаточная защита глаз и слизистых при ингаляции

Примечания: *исключая прием медикаментов перед физическими упражнениями; **прежде чем переходить на следующий этап терапии, выяснить приверженность лечению, отсутствие внешних провоцирующих факторов.

- **Рисунок.** Графическая характеристика (петля «объем – время») внешнего дыхания. Синяя кривая (1) – норма; красная (2) и зеленая (3) демонстрируют бронхообструкцию. FEV₁ 75
- **Figure.** Graphical characteristics («volume - time» curve) of external respiration. The blue curve (1) is normal; red (2) and green (3) show bronchoobstruction. FEV₁ 75



Не каждый случай свистящего дыхания, «музыкальных» хрипов является БА. У детей младшего и раннего возраста этот эпизод, вероятней всего, связан с инфекцией, хотя это не отменяет необходимость соответствующего обследования с целью исключения астмы. Неоснованным является длительное сохранение диагноза «обструктивный бронхит» с отказом от диагноза БА. У детей школьного возраста при первом же эпизоде следует думать о БА.

Мы проследили трансформацию первоначально установленных диагнозов астматического (обструктивного) бронхита и БА у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет. Сроки катamnестической оценки исходов первоначального состояния – до 10–14 лет. Естественный исход этих состояний изучили в двух группах: 1) дети, у которых диагнозы астматического бронхита или бронхиальной астмы установлены в стационаре и 2) дети, у которых эти же диагнозы установлены в амбулаторных условиях. Среди детей (1033), у которых диагноз обструктивного бронхита был установлен в стационаре, БА сформировалась в среднем у 74,2%. Среди детей (193) с первоначальным диагнозом БА он оставался неизменным во всех 100% случаев. Среди детей (305), у которых диагноз обструктивного бронхита был установлен в условиях поликлиники, БА сформировалась у 40%, т.е. в 1,5–2 раза реже, чем среди пациентов, попавших в стационар. У 278 детей, у которых БА была диагностирована в амбулаторных условиях, к моменту перевода ребенка к подростковому специалисту этот диагноз сохранился у 67%.

Таким образом, частота и тяжесть бронхообструкции, приводящие ребенка в стационар, могут рассматриваться как прогностический фактор.

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Цель ведения (лечения) пациента с БА – контроль над ее течением, минимизация рисков обострения, необратимой обструкции дыхательных путей и ремоделирования, предупреждение побочных эффектов терапии. Цель достигается взаимодействием врача, ребенка, родителей, воспитателей [11, 12]. Рекомендуется исключение курения, элиминация антигена. В ряде случаев практикуется вывоз ребенка из региона в период цветения березы, ольхи и т.д. Оправданы регуляция физической нагрузки, обучение ребенка и его родителей методике дыхательной гимнастики, мерам профилактики респираторных инфекций. Климатическое лечение показано только при доказанном значении средовых факторов и возможности ребенка посещать школу в курортной зоне. Приобщение к спорту в специальных группах. Цель: избежать формирование позиции стороннего наблюдателя и обеспечить нормальное развитие ребенка. Психотерапия оправдана в единичных случаях. Перспективно проведение аллергенспецифической терапии. Необходимо лечение сопутствующих заболеваний, предотвращение побочного действия препаратов. В частности, некоторые противоаллергические препараты или β -блокаторы

могут удлинять интервал QT с возникновением критических состояний. Длительное применение монтелукаста способно вызвать ночные кошмары, депрессию и спровоцировать суицид [12; 13; 14, pp. 351–364].

С учетом патогенеза БА основное – снятие местного воспаления и борьба с бронхообструкцией. Выбор препарата, его лекарственной формы и способа доставки, пошаговость терапии определяются тяжестью БА и возрастом пациента (табл. 2).

СОВРЕМЕННЫЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Вне зависимости от тяжести БА – хроническое заболевание, в основе которого – аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью. Бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима. Существенное значение для исходов БА у детей имеет адекватность и систематичность лечения. Своевременное противовоспалительное лечение может привести к ремиссии (национальная программа). Терапия направлена на устранение аллергического воспаления слизистой бронхов, уменьшение их гиперреактивности, восстановление проходимости и предупреждение структурной перестройки стенки воздухоносных путей. Это достигается непосредственным подведением противовоспалительных средств и бронходилататоров. Последние могут быть агонистами как адrenoцепторов, так и М-холинорецепторов. Наиболее эффективными противовоспалительными препаратами являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). ИГКС действуют локально, обладают выраженной противовоспалительной активностью [15], подавляя как острое, так и хроническое воспаление.

В качестве лечебных препаратов максимально широко используются салметерол + флутиказон, беклометазон, ипратропиум бромид и другие. ИГКС, действующие локально, обладают выраженной противовоспалительной активностью, подавляя как острое, так и хроническое воспаление. Обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов сопровождается уменьшением их гиперреактивности, урежением приступов БА. Используется доза ИГКС, соответствующая тяжести заболевания. При достижении контроля доза титруется до минимальной поддерживающей. ИГКС влияют на воспаление, но не вылечивают болезнь. При прекращении лечения симптомы болезни могут возобновиться. В клинической практике наиболее показательным при лечении ИГКС является снижение частоты обострений и госпитализаций.

В связи с доказанной ролью лейкотриенов в формировании наиболее важных звеньев патогенеза БА одним из направлений фармакотерапии стало применение антилейкотриеновых препаратов, блокирующих рецепторы к лейкотриенам и препятствующих активации клеток-мишеней. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) являются первой медиатор-специфической терапией БА.

● **Таблица 2.** Классификация тяжести бронхальной астмы и начальная терапия у детей [14]
 ● **Table 2.** Classification of bronchial asthma severity and initial therapy in children [14]

Показатели тяжести БА	Классификация БА по тяжести и инициальная терапия					
	Интерmittирующая		Легкая		Персистирующая	
	0–4 года	5–11 лет	0–4 года	5–11 лет	0–4 года	5–11 лет
Частота признаков	≤ 2/неделю		> 2/неделю, но не ежедневно		Ежедневно	
Ночные пробуждения	Нет	≤ 2/месяц	1–2/месяц	3–4/месяц	> 1 раза в неделю, но не каждую ночь	
Применение β ₂ -агонистов короткого действия	≤ 2/неделю		> 2/неделю, но не ежедневно		Ежедневно	
Активность ребенка	Не изменена		Минимальные ограничения		Ограничена	
Функция внешнего дыхания *FEV ₁ *FEV ₁ /FVC	Определить сложно	Между приступами FEV ₁ > 80% FEV ₁ /FVC > 85%	Определить сложно	> 80% > 80%	Определить сложно	60–80% 75–80%
Обострения, требующие назначения системных кортикостероидов (per os). Оценить тяжесть приступов и интервалы между обострениями	0–1/год (см. примечание)		≥ 2 обострений за 6 мес, требующих системных ГКС или ≥ 4 эпизодов свистящего дыхания/год длительно – > 1 дня и с факторами риска персистирующей БА		Определить сложно	
Рекомендации по пошаговой терапии не являются догмой, врач должен учитывать состояние пациента	Шаг 1 для обеих* возрастных групп		Шаг 2 для обеих возрастных групп		Шаг 3. Оценить возможность применения системных ГКС коротким курсом	Шаг 3. Средние дозы ИГКС. Оценить возможность применения системных ГКС коротким курсом

Шаг 1. Кромонны? Низкие дозы ИГКС. Возможны антагонисты лейкотриеновых рецепторов. При необходимости – β-агонисты короткого действия.
Шаг 2. Низкие дозы ИГКС. Возможны антагонисты лейкотриеновых рецепторов (для детей старше 12 лет?).
Шаг 3. Низкие дозы ИГКС (для детей 6–11 лет предпочтительней средние дозы ИГКС). Или: средние/высокие дозы ИГКС, низкие дозы ИГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов (или + теофиллин под контролем дозы для детей старше 12 лет). При необходимости – β-агонисты короткого действия, комбинированные препараты.
Шаг 4. Высокие/средние дозы ИГКС, β-агонисты длительного действия. Возможно назначение титропиума. Средние/высокие дозы ИГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов (или + теофиллин под контролем дозы для детей старше 12 лет). При необходимости – β-агонисты короткого действия, комбинированные препараты.
Шаг 5. Ввести в лечение анти-IgE, анти-IL-5. Перорально – ГКС. При необходимости – β-агонисты короткого действия, комбинированные препараты.
 FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1 с. FVC – форсированная жизненная емкость легких. (И)ГКС – (ингаляционные) глюкокортикостероиды.

Ингаляционные β_2 -агонисты расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, усиливают мукоцилиарный транспорт. При длительном их применении отмечается небольшое противовоспалительное действие вследствие снижения сосудистой проницаемости, уменьшения выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов, а также снижение бронхиальной гиперреактивности.

Приведем клинические примеры.

Клинический пример 1

Маша, 12 лет. В анамнезе – atopический дерматит. Аллергические реакции на некоторые пищевые продукты. С 7 лет – аллергический риноконъюнктивит, бронхообструктивный синдром на фоне респираторных инфекций. В настоящее время просыпается от кашля, затрудненное дыхание, «музыкальные» хрипы негромкие. Сенсибилизация к пыльце березы. IgE общий 366 МЕ/мл. В риноцитогамме эозинофилов 48%. По данным ФВД – бронхообструкция. Ранее получала зиртек, беродуал, пульмикорт. Диагноз – БА, персистирующее течение. Аллергический риноконъюнктивит. Назначен комбинированный препарат флутиказон/салметерол 25 мкг/50 мкг: две ингаляционные дозы 2 раза в день. В дальнейшем доза препарата была снижена до одной ингаляции в сутки. После контрольного обследования ингаляции отменены, состояние удовлетворительное.

Клинический пример 2

Настя, 12,5 лет. В анамнезе – atopический дерматит. У сестры – поллиноз, у отца – отек Квинке, аллергия на черную смородину. С 5 лет в период цветения заложенность носа, слизистое отделяемое из носовых ходов,

кашель. С 6 лет – конъюнктивит. Получала зиртек, эреспал, капли в глаза, в нос – полидекса, називин. Ингалировалась пульмикортом, беродуалом по 4 дня. По данным ФВД – бронхообструкция. Выраженная сенсибилизация (4+) к пыльце ольхи, березы, лесного ореха, менее яркая (2+) – к кошке, грибу пенициллиум (1+). При осмотре звучные «музыкальные» хрипы. Выставлен диагноз БА, сезонный. Рекомендован комбинированный препарат флутиказон/салметерол по 25 мкг/125 мкг: две ингаляционные дозы 2 раза в день; ипратропия бромид – 1 ингаляционная доза 3 раза в день. В динамике состояние улучшилось. Поэтапно прием препаратов прекращен. По результатам повторного обследования предстоит решить вопрос об аллергенспецифической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практическую работу внедряются новые варианты препаратов для ингаляционного применения, рассчитанных на лечение БА. При остром приступе рекомендуются быстро действующие β_2 -агонисты. Доза указанных препаратов определяется состоянием пациента и достигается числом вдохов (ингаляций). Удобство применения существенно облегчается легкостью дозировки, возможностью вариации дозы в зависимости от возраста и степени тяжести БА. Таким образом, применение современных ингаляционных препаратов в комплексном лечении, как показывает практика, приводит к ремиссии БА.



Поступила / Received 05.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 30.11.2019
Принята в печать / Accepted 10.01.2020

Список литературы

- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J., Bousquet J., Drazen J.M., FitzGerald J.M. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31:143–178. doi: 10.1183/13993003.51387-2007.
- Будчанов Ю.И., Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы. *Практическая медицина*. 2010;6(45):19–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15263796>.
- Делягин В.М., Румянцев А.Г. *Бронхиальная астма у детей. Современная концепция патогенеза, пошаговая терапия и β_2 -агонисты. Руководство для практических врачей*. М.: МАКС Пресс; 2004. 128 с.
- Classen M., Illing S. (eds.) *Klinikleitfaden Pädiatrie*. 9th ed. München: Urban&Fischer; 2014. 864 S.
- Elizalde-Beiras J., Guillen-Grima F., Anguinaga-Ontoso J. Prevalence of Asthma in Children and Adolescents in Rural Area. *Archives of Bronchology*. 2017;53(8):460–461. doi: 10.1016/j.arbres.2016.12.012.
- Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):157–161. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283464c4a.
- Asthma. In: Marcdante K., Kliegman R. *Nelson essentials of pediatrics*. 8th ed. Elsevier; 2019.
- Becker A. Guidelines for Treatment of Asthma: a Global Concern. In: Leung D., Szefer S., Bonilla F., Akdis C., Sampson H.A. (eds.) *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Elsevier; 2016. P. 262–266. doi: 10.1016/B978-0-323-29875-9.00029-X.
- Волков И.К., Генпе Н.А., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А., Сидоренко И.В. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики»*. 3-е изд., испр. и доп. М.: Издательский дом «Атмосфера»; 2008. 108 с. Режим доступа: <http://atm-press.ru/wp-content/uploads/2018/03/Natprog-3-ba-deti.pdf>.
- Лукина О.Ф., Петренко Т.Н., Делягин В.М. Показатели бронхофонографии у здоровых детей в возрасте до 7 лет. *Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение*. 2015;(1):59–61.
- Делягин В.М., Аксёнова Н.С., Ключникова И.В. Ребенок, астма, врач и школа. *Практическая медицина*. 2017;(10):26–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30676122>.
- Collins S., Widberg J., Davis A., Massie J. Management of asthma in Children with long QT Syndrome. *Ped Resp Rev*. 2012;13(2):100–105. doi: 10.1016/j.prrv.2011.02.003.
- Haarman M., Hunsel van F., Vries de T. Advers drug reaction of montelukast in children and adults. *Pharma Res Per*. 2017;5(5):e00341. doi: 10.1002/prp2.341.
- Hernandez-Trujillo V., Riley E., Rudnik Ch. Allergy. In: Rakek R.E., Rakek D.P. (eds.) *Textbook of Family Medicine*. 9th ed. 2016. P. 351–364. Available at: http://familymed.sbm.ac.ir/uploads/textbook_family_medicine_rakek.pdf.
- Rieger C., von der Hardt H., Sennhauser F.H., Wahn U., Zach M.S. (Hrsg.) *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin, Springer; 2004. 1157 p.

References

- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J., Bousquet J., Drazen J.M., FitzGerald J.M. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31:143–178. doi: 10.1183/13993003.51387-2007.
- Budchanov Y.I., Delyagin V.M. Genetics of bronchial asthma. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2010;6(45):19–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15263796>.
- Delyagin V.M., Rummyantsev A.G. *Bronchial asthma in children. Modern pathogenesis concept, step-by-step therapy and β 2-agonists. Practitioner's Guide.* Moscow: MAKS Press; 2004. 128 p. (In Russ.)
- Classen M., Illing S. (eds.) *Klinikleitfaden Pädiatrie.* 9th ed. München: Urban&Fischer; 2014. 864 s.
- Elizalde-Beiras J., Guillen-Grima F., Anguinaga-Ontoso J. Prevalence of Asthma in Children and Adolescents in Rural Area. *Archives of Bronchology.* 2017;53(8):460–461. doi: 10.1016/j.arbres.2016.12.012
- Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(3):157–161. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283464c4a.
- Asthma. In: Marcdante K., Kliegman R. *Nelson essentials of pediatrics.* 8th ed. Elsevier; 2019.
- Becker A. Guidelines for Treatment of Asthma: a Global Concern. In: Leung D., Szeftler S., Bonilla F., Akdis C., Smpson H.A. (eds.) *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* 3rd ed. Elsevier; 2016, pp. 262–266. doi: 10.1016/B978-0-323-29875-9.00029-X.
- Volkov I.K., Geppe N.A., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A., Sidorenko I.V. *National program «Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy».* 3rd ed., Moscow: Atmosphere; 2008. 108 p. (In Russ.) Available at: <http://atm-press.ru/wp-content/uploads/2018/03/Natprog-3-ba-deti.pdf>.
- Lukina O.F., Petrenets T.N., Delyagin V.M. Bronchophonography parameters in healthy children under 7 years of age. *Klinicheskaya i neotlozhnaya pediatriya: novosti, mneniya, obuchenie = Clinical and emergency pediatrics: news, opinions, training.* 2015;(1):59–61. (In Russ.)
- Delyagin V.M., Aksyonova N.S., Klyuchnikova I.V. Child, asthma, doctor and school. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2017;(10):26–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30676122>.
- Collins S., Widberg J., Davis A., Massie J. Management of asthma in Children with long QT Syndrome. *Ped Resp Rev.* 2012;13(2):100–105. doi: 10.1016/j.prrv.2011.02.003.
- Haarman M., Hunsel van F., Vries de T. Advers drug reaction of montelukast in children and adults. *Pharma Res Per.* 2017;5(5):e00341. doi: 10.1002/prp2.341.
- Hernandez-Trujillo V., Riley E., Rudnik Ch. Allergy. In: Rakei R.E., Rakei D.P. (eds.) *Textbook of Family Medicine.* 9th ed. 2016, pp. 351–364. Available at: http://familymed.sbm.ac.ir/uploads/textbook_family_medicine_rakei.pdf.
- Rieger C., von der Hardt H., Sennhauser F.H., Wahn U., Zach M.S. (Hrsg.) *Pädiatrische Pneumologie.* Berlin, Springer; 2004. 1157 p.

Информация об авторе:

Делягин Василий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения, заведующий отделом клинической физиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Information about the author:

Wassili V. Delyagin, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Pediatrics and Healthcare Organization, Head of Clinical Physiology Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Children’s Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Случайная находка ВИЧ-инфекции у ребенка в возрасте 1 года 10 месяцев: разбор клинического случая

Е.В. Стрига^{1✉},
e-mail: elenastriga@yandex.ru
О.В. Зайцева¹

Д.Ю. Комелягин²
С.В. Яматина²
С.А. Дубин²

Ф.И. Владимиров²
А.В. Петухов²
О.Е. Благих²

Т.Н. Громова²
Т.Ю. Беляева²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

Резюме

В статье представлен клинический пример случайной диагностики вируса иммунодефицита человека у ребенка в возрасте 1 года 10 месяцев с абсцессом в околоушной области слева и впервые выявленным лимфопролиферативным синдромом. Выраженность лимфопролиферативного синдрома не соответствовала клинической картине основного заболевания, поэтому проводилась дифференциальная диагностика между такими заболеваниями, как гистиоцитоз, гемобластоз, первичные иммунодефицитные заболевания, сальмонеллез, иерсиниоз, туберкулез. В результате был диагностирован вирус иммунодефицита человека у ребенка раннего возраста, не имеющего на первый взгляд отягощенного анамнеза. В итоге ребенок был своевременно направлен в профильный стационар для углубленного обследования и лечения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, лимфопролиферативный синдром, гистиоцитоз, лихорадка

Для цитирования: Стрига Е.В., Зайцева О.В., Комелягин Д.Ю., Яматина С.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Петухов А.В., Благих О.Е., Громова Т.Н., Беляева Т.Ю. Случайная находка ВИЧ-инфекции у ребенка в возрасте 1 года 10 месяцев: разбор клинического случая. *Медицинский совет*. 2020;(10):116–119. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-116-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Accidental discovery of HIV infection in a child at the age of 1 year 10 months: analysis of a clinical case

Elena V. Striga^{1✉},
e-mail: elenastriga@yandex.ru

Olga V. Zaytseva¹
Dmitry Yu. Komelyagin²
Svetlana V. Iamatina²

Sergey A. Dubin²
Filipp I. Vladimirov²
Aleksey V. Petukhov²

Oleg E. Blagikh²
Tatiana N. Gromova²
Tatyana Yu. Belyayeva²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

The article presents a clinical example of a case of accidental diagnosis of human immunodeficiency virus in a child at the age of 1 year 10 months with an abscess in the parotid region on the left and the newly diagnosed lymphoproliferative syndrome. The expression of lymphoproliferative syndrome did not correspond to the clinical picture of the underlying disease, therefore differential diagnosis was made between such diseases as histiocytosis, haemoblastosis, primary immunodeficiency disorders, salmonellosis, yersiniosis, tuberculosis. As a result, a human immunodeficiency virus was diagnosed in a child of young age who does not have an apparently burdened history. As a result, the child was timely sent to a specialized hospital for in-depth examination and treatment.

Keywords: HIV infection, children, lymphoproliferative syndrome, histiocytosis, fever

For citation: Striga E.V., Zaytseva O.V., Komelyagin D.Yu., Iamatina S.V., Dubin S.A., Vladimirov F.I., Petukhov A.V., Blagikh O.E., Gromova T.N., Belyayeva T.Yu. Accidental finding of HIV-infection in a child at the age of 1 year 10 months: analysis of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):116–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-116-119.

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) носит характер эпидемии: ежегодно увеличивается количество ВИЧ-инфицированных не только среди взрослых, но и среди детского населения [1]. Особенности трудности представляют случаи ВИЧ-инфекции у детей до 5 лет [2]. Дебютировать ВИЧ-

инфекция у детей может с формирования как локального гнойного воспаления, так и лимфопролиферативного синдрома [1]. Важной задачей педиатра является своевременная диагностика ВИЧ-инфекции. В статье представлен клинический разбор случайно выявленной ВИЧ-инфекции у ребенка в возрасте 1 года 10 месяцев, госпитализированного по поводу абсцесса в околоушной области слева.

АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ

Настоящее заболевание началось 5 дней назад, когда на фоне легкого течения ОРВИ (острого ринита) появились выделения из левого уха. Проводилась симптоматическая терапия – противовоспалительные ушные капли, однако эффекта не было. На 5-е сутки резко появилась припухлость и болезненность в околоушной области слева. Родители вызвали скорую медицинскую помощь, была рекомендована госпитализация в стационар.

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Мальчик от молодых родителей, 3-й ребенок в семье, от 3-й физиологической беременности, 3-х срочных самостоятельных родов на 39-й неделе гестации. Мальчик родился с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса при рождении 4120 г, рост 54 см. Ребенок находился на грудном вскармливании до 1 года 2 месяцев. Психомоторное и речевое развитие по возрасту. Вакцинация проводилась по календарю до 12 месяцев, далее был медицинский отвод в связи с частыми ОРВИ на 2-м году жизни (более 4 раз в год). В возрасте 1 года проведена проба Манту – папула 4 мм. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца аллергический ринит на шерсть кошки.

В годовалом возрасте ребенок находился в государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» по поводу коксита справа и артрита кистей обеих рук, появившихся на фоне ОРВИ. Выписан домой с выздоровлением.

С первого месяца жизни у ребенка отмечались себорейные корочки на волосистой части головы, количество которых к 1-му году уменьшилось. На 2-м году жизни мама отмечает, что себорея усилилась, стали появляться мелкие пятнисто-папулезные элементы на лице, которые ребенок расчесывал, после чего эрозии покрывались корочкой и эпителизовались к 7-му дню. По этому поводу мальчик был консультирован педиатром, предположили наличие пищевой аллергии. Проводилась коррекция питания, десенсибилизирующая терапия, однако кожный синдром рецидивировал каждые 7–10 дней, и после 4-го эпизода родители отказались от терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОСМОТ

Состояние пациента средней степени тяжести, тяжесть обусловлена симптомами интоксикации по основному заболеванию. Активность снижена, контактен. Запах ребенка был кислым с гнилостным оттенком. Лихорадка фебрильная, температура снижалась после приема жаропонижающих. Аппетит снижен, избирательный. Психомоторное и речевое развитие по возрасту. Вес 15 кг, рост 90 см. Кожа бледная, сухость, шелушение на лице, животе, предплечьях, на лице в области щек и подбородка: мелкие пятнисто-папулезные элементы, расчесы под серозной корочкой. На волосистой части головы себорейные

корочки, за ушными раковинами – мацерации, сухие корочки. Асимметрия лица за счет припухлости в околоушной области слева размером 3,0 x 3,0 см, плотная, болезненная при пальпации. Кожа в этой области гиперемирована, симптом флюктуации положительный.

Подчелюстные, передние шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы до 2,0–2,2 см, плотноэластические, не спаянные с окружающими тканями, безболезненные при пальпации. Носовое дыхание умеренно затруднено, слизисто-гнойное отделяемое. Одышки нет. Осиплость голоса. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) – 30/мин. Область сердца не изменена, тоны звучные, ритмичные, небольшой систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 112/мин. Живот увеличен в размере, доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Печень увеличена: +4,0 см, селезенка увеличена: +5,0 см из-под края реберной дуги. Стул регулярный 1 раз в день, оформленный. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Мочиспускание свободное, безболезненное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

На основании клинико-anamnestических данных, результата осмотра челюстно-лицевого хирурга и лор-врача был установлен предварительный диагноз «абсцесс в околоушной области слева, левосторонний гнойный средний отит, гнойный ринит». Мальчик госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии ДГКБ св. Владимира, где по экстренным показаниям под общим наркозом была проведена операция «вскрытие и дренирование гнойного очага». Проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, антибактериальная терапия (цефуросим в/в), противовоспалительная (НПВС) и местная по поводу отита (ушные капли).

При обследовании: в общем анализе крови анемия (гемоглобин 104 г/л), относительный нейтрофилез (нейтрофилов 40%, лимфоцитов 49%, моноцитов 7%), СОЭ 32 мм/ч. В иммунограмме отмечалось увеличение в два раза IgG – 2990 (при норме 250–1200 мг/дл). В биохимическом анализе выявлено повышение СРБ до 23 (при норме до 5). Других изменений констант (почечные и печеночные показатели, острофазные белки) не было зарегистрировано. Показатели анализа мочи, коагулограммы были в пределах возрастной нормы. Ультразвуковая диагностика околоушной области выявила эхо-признаки абсцесса околоушной области слева и признаки паротита слева.

По данным УЗИ брюшной полости отмечали выраженное увеличение долей печени (правая доля 110 мм, левая 65 мм) без признаков локальных и диффузных изменений; селезенка резко увеличена в размере (107 x 56 мм) без очаговых и структурных изменений. В проекции правой подвздошной области и корня брыжейки – конгломераты неправильной формы включения до 18–30 мм в диаметре.

На фоне проводимой терапии отмечалась медленная положительная динамика: к 5-му дню сохранялись симптомы интоксикации при нормализации температуры тела, признаки среднего гнойного отита разрешились, неприятный запах тела купировался. Однако процесс

очищения раны в околоушной области был нетипично медленным (выделение патологического отделяемого), сохранялись кожные проявления, гепатоспленомегалия и полиаденопатия.

По результатам полученного посева из раны (выделен рост *Pseudomonas aeruginosa* с чувствительностью к цефалоспорином III поколения и аминогликозидам и *Streptococcus pyogenes* с чувствительностью к антибиотикам пенициллинового ряда, цефалоспорином II и III поколений и аминогликозидам) на 5-е сутки от лечения была скорректирована антибактериальная терапия.

Вместе с тем достигнута положительная динамика по купированию гнойных очагов, но отсутствовали улучшения со стороны измененных лимфатических узлов, печени и селезенки. Поэтому с целью уточнения генеза лимфопролиферативного синдрома был расширен диагностический поиск.

В круг нашей дифференциальной диагностики вошли: гистиоцитоз, гемобластоз, первичный иммунодефицит, группа инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатит В и С, сальмонеллез, иерсиниоз, туберкулез).

В иммунограмме каких-либо отклонений не было выявлено, а повышение IgG в два раза расценили как реакцию на бактериальное инфицирование.

Мазки крови были консультированы в гематологическом центре Морозовской ДКБ №1, что позволило предварительно исключить гемобластоз.

С целью исключения гистиоцитоза была проведена компьютерная томография лицевого отдела черепа, но каких-либо костных дефектов не было выявлено. Дважды брались соскобы с раневой поверхности на волосистой части головы для цитологического обследования с целью выявления клеток Лангерганса. Результат был отрицательным.

Проводилась реакция пассивной агглютинации с сальмонеллезным, дизентерийным и иерсиниозным антигеном, взяты анализы крови на гепатит В и С, результаты которых пришли отрицательными. С целью исключения активности туберкулезной инфекции проводился диаскинтест, который позволил также исключить данную этиологию заболевания. Результаты анализа крови на ВИЧ были в работе, готовы только на 14-й день госпитализации.

К 10-му дню госпитализации состояние и самочувствие ребенка значительно улучшилось, симптомы интоксикации купированы, гнойный очаг в околоушной области санирован, средний отит слева разрешился. Общие клинические анализы и биохимические показатели нормализовались. От продолжения обследования в гематологическом отделении Морозовской ДГБ родители категорически отказались, и по требованию родителей мальчик был выписан домой.

На 5-й день после выписки пациента из стационара был получен положительный результат на ВИЧ-инфекцию (ИФА и иммуноблоттинг). Ребенок был госпитализирован в Клиническую инфекционную больницу г. Москвы (КИБ №2) для последующего обследования и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику ВИЧ-инфекции у ребенка раннего возраста, не имеющего на первый взгляд отягощенного анамнеза (третий ребенок от молодых родителей, раннее развитие соответствует возрасту, на грудном вскармливании до 1 года 2 месяцев, до 1 года не болел, привит по календарю). Однако участковый педиатр не учел наличие у ребенка лимфопролиферативного синдрома, кожного синдрома, резистентного к терапии, и выраженной гепатоспленомегалии. Только во время госпитализации по поводу гнойного абсцесса было проведено необходимое обследование и установлен диагноз ВИЧ-инфекции.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость комплексного обследования детей с лимфопролиферативным синдромом, особенно протекающим с неспецифическими симптомами, резистентными к проводимой терапии. В этом случае следует своевременно направить ребенка в стационар для углубленного обследования, что позволит своевременно поставить диагноз и правильно маршрутизировать пациента. Ранняя диагностика и адекватное лечение позволяют улучшить прогноз заболевания и снизить количество осложнений.

Поступила / Received 15.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2020
Принята в печать / Accepted 05.05.2020

Список литературы / References

1. Володин Н.Н. (ред.). *Проведение профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Клинические рекомендации*. М.; 2015. 37 с. Режим доступа: <http://www.raspm.ru/files/profilaktikaVICH.pdf>. Volodin N.N. (ed.). *Prevention of HIV transmission from mother to child. Clinical recommendations*. Moscow; 2015. 37 p. Available at: <http://www.raspm.ru/files/profilaktikaVICH.pdf>.
2. PENTA Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med.* 2018;19(1):1–42. doi: 10.1111/hiv.12217.

Информация об авторах:

Стрига Елена Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-1220-0320; e-mail: elenastriaga@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3426-3426; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Комелягин Дмитрий Юрьевич, д.м.н., заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0002-8178-4534; e-mail: 1xo@mail.ru

Яматина Светлана Валерьевна, челюстно-лицевой хирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0002-1177-0348; e-mail: yam@1992@mail.ru

Дубин Сергей Александрович, к.м.н., челюстно-лицевой хирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0002-8234-555X; e-mail: facedoktor@mail.ru

Владимиров Филипп Иванович, челюстно-лицевой хирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0003-0800-1385; e-mail: doctor.vladimirov@yandex.ru

Петухов Алексей Владимирович, челюстно-лицевой хирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0001-8340-7372; e-mail: 1978-new-Alexei@mail.ru

Благих Олег Евгеньевич, челюстно-лицевой хирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; e-mail: Oleg-blagikh@yandex.ru

Громова Татьяна Николаевна, к.м.н., челюстно-лицевой хирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0003-4689-3142; e-mail: gromovath@list.ru

Беляева Татьяна Юрьевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Elena V. Striga, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-1220-0320; e-mail: elenastriga@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-3426-3426; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Dmitry Yu. Komelyagin, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0002-8178-4534; e-mail: 1xo@mail.ru

Svetlana V. Iamatina, Oral and Maxillofacial Surgeon, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0002-1177-0348; e-mail: yam@1992@mail.ru

Sergey A. Dubin, Cand. of Sci. (Med.), Oral and Maxillofacial Surgeon, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0002-8234-555X; e-mail: facedoktor@mail.ru

Filipp I. Vladimirov, Oral and Maxillofacial Surgeon, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0003-0800-1385; e-mail: doctor.vladimirov@yandex.ru

Aleksey V. Petukhov, Oral and Maxillofacial Surgeon, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0001-8340-7372; e-mail: 1978-new-Alexei@mail.ru

Oleg E. Blagikh, Oral and Maxillofacial Surgeon, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; e-mail: Oleg-blagikh@yandex.ru

Tatiana N. Gromova, Cand. of Sci. (Med.), Oral and Maxillofacial Surgeon, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0003-4689-3142; e-mail: gromovath@list.ru

Tatyana Yu. Belyayeva, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Moscow State Budgetary Public Health Institution "Children's State Hospital of St.Vladimir of the Department of Health of the City of Moscow"; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

Применение глюкометра с мобильным приложением в реальной клинической практике

А.В. Витебская, ORCID: 0000-0001-5689-0194, e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

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

Резюме

Введение. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа можно проводить с использованием глюкометров с мобильным приложением, непрерывного мониторинга гликемии, флеш-мониторинга. Флеш-мониторинг, в отличие от непрерывного мониторинга, не требует калибровки с помощью глюкометра, однако его применение у детей и подростков рекомендуется только в сочетании с глюкометром.

Цель: изучить особенности применения глюкометра в реальной клинической практике на примере пациентки, одновременно использующей глюкометр с мобильным приложением и флеш-мониторинг.

Материалы и методы. Пациентке 17 лет с сахарным диабетом 1-го типа было предложено одновременно с флеш-мониторингом использовать глюкометр Контур Плюс Уан (ISO 15197:2013 г) и вести дневник в мобильном приложении Contour Diabetes (Контур Диабитис).

Результаты. Первые три месяца при коррекции инсулинотерапии и обучении пациентка использовала глюкометр 1–9 раз в сутки (3,0 (2,0; 4,0)), заполняла дневник. Это привело к снижению гликемии (10,7 (5,5; 14,7) – 7,8 (5,2; 9,5) ммоль/л) и вариабельности (с 56 – 45%), увеличению доли значений в целевом диапазоне (ЦД) (38 – 57%) по данным глюкометра; снижению средней гликемии (11,8 – 8,5 ммоль/л) и увеличению времени в ЦД (14 – 59%) по ФМГ. Следующие три месяца на фоне компенсации СД1, согласно глюкометру (гликемия 6,9 (4,9; 9,7) ммоль/л, вариабельность 48%, доля значений в ЦД 71%) и ФМГ (средняя гликемия 7,3 ммоль/л, время в ЦД 67%), пациентка перестала вести дневник, уменьшила количество измерений глюкометром до 1,0 (1,0; 2,0) раза в сутки. Среднемесячная гликемия по данным глюкометра была на 5,5–9,8% ниже, чем по флеш-мониторингу. Пациентка чаще использовала глюкометр в ситуациях с относительно высоким риском гипогликемии.

Заключение. Использование глюкометра с мобильным приложением может повышать приверженность к лечению. При одновременном использовании глюкометра и флеш-мониторинга пациенты чаще проводят измерения глюкометром при декомпенсации сахарного диабета 1-го типа и коррекции инсулинотерапии. Средние значения гликемии за месяц по данным глюкометра при ежедневном использовании согласуются с аналогичными показателями флеш-мониторинга. Необходимо обсуждать с пациентами, в каких ситуациях используется глюкометр, так как это может влиять на показатели гликемического контроля в отчетах мобильного приложения.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, подростки, контроль гликемии, глюкометр, мобильное приложение

Для цитирования: Витебская А.В. Применение глюкометра с мобильным приложением в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):120–125. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-120-125.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Usage of glucometer with mobile application in real clinical practice

Alisa V. Vitebskaya, ORCID: 0000-0001-5689-0194, e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

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

Abstract

Introduction. Glycemic control in patients with diabetes mellitus type 1 (DM1) can be held using glucometer with mobile application, continuous glucose monitoring (CGM), and intermediately scanned CGM (isCGM). isCGM do not need calibration with glucometer as CGM, but its usage in children and adolescents is recommended only together with glucometer.

Aim: to study characteristics of glucometer usage in real clinical practice in a patient which utilizes glucometer with mobile application and is CGM simultaneously.

Materials and methods. A 17-year-old girl with diabetes mellitus type 1 was advised to use isCGM together with glucometer Contour Plus One (ISO 15197:2013) and mobile application Contour Diabetes.

Results. The first three months, while insulin dose titration and education, the patient used glucometer 1–9 times a day (3.0 (2.0; 4.0)), filled in diary. These led to decrease of glycaemia (10.7 (5.5; 14.7) – 7.8 (5.2; 9.5) mmol/L) and variability (56–45%), increase of percent of measurements within range (38–57%), according to glucometer; decrease of mean glycaemia (11.8–8.5 mmol/L) and increase of time in range (TIR) (14–59%), according to isCGM. The next three months, while diabetes mellitus type 1 compensation, according to glucometer (glycaemia 6.9 (4.9; 9.7) mmol/L, variability 48%, percent of measurements within range 71%) and isCGM (mean glycaemia mean glycaemia 7.3 mmol/L, TIR 67%), the patient stopped to fill in diary, decreased number of measurements by glucometer to 1.0 (1.0; 2.0) times a day. Mean month glycaemia was 5.5–9.8% lower according to glucometer than isCGM. The patient used glucometer in cases with relatively high risk of hypoglycemia more often.

Conclusion. Usage of glucometer with mobile application can increase adherence to treatment. If glucometer and isCGM used simultaneously the patients measure glycaemia with glucometer in cases of decompensated diabetes mellitus type 1 and while insulin titration more often. Mean month glycaemia according to glucometer, if used every day, corresponds with isCGM data. We must discuss with patients circumstances when they use glucometer because this can influence glycemic control indicators in mobile application reports.

Keywords: diabetes mellitus, children, adolescents, glycemic control, glucometer, mobile application

For citation: Vitebskaya A.V. Usage of glucometer with mobile application in real clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):120–125. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-120-125.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные технологии удивительным образом меняют нашу повседневную жизнь, влияя на все ее сферы, в том числе и на лечение хронических заболеваний. В наши дни все больше юных пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) предпочитают делать дневниковые записи, используя различные приложения для смартфонов, хотя их упоминание в клинических рекомендациях еще несколько лет назад казалось нам далеким от реальности [1, 2].

Повседневный контроль гликемии также изменился. Внедрение в клиническую практику методов непрерывного мониторинга гликемии и мониторинга с периодическим сканированием (флеш-мониторинг (ФМГ)) заставило пересмотреть цели и методы контроля уровня глюкозы в крови. Целевые значения гликемии, к которым пациент с СД1 должен стремиться, стали ниже и приблизились к показателям здорового человека. При использовании глюкометра для достижения поставленных целей рекомендуется чаще проводить измерения гликемии, не менее 6–10 раз в сутки [3].

На фоне меняющейся ситуации встает вопрос о роли современного глюкометра в самоконтроле при СД1. При непрерывном мониторинге гликемии необходимо измерение глюкозы в крови с помощью глюкометра 2–3 раза в сутки для калибровки прибора. ФМГ не требует калибровки, однако его применение у детей и подростков, согласно консенсусу ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Международное общество по изучению диабета у детей и подростков)), рекомендуется только в сочетании с глюкометром [2, 3].

Цель: изучить особенности применения глюкометра в реальной клинической практике на примере пациентки, одновременно использующей глюкометр с мобильным приложением и ФМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка А., 17 лет, в течение нескольких месяцев обращала внимание на слабость и нехватку сил, выраженное снижение массы тела (около 10 кг), что связывала с интенсивными учебными нагрузками. Диагноз СД1 был установлен, когда в начале декабря 2019 г. девочка была госпитализирована бригадой скорой помощи в состоянии кетоацидоза (рН 6,8). После выписки из стационара вместе с родителями обратилась на амбулаторную консультацию. Суточная доза инсулина составляла 20–30 Ед/сут (гларгин 12 Ед + аспарт с углеводным коэффициентом 1 Ед на 10 г углеводов (УВ)) или 0,4–0,6 Ед/кг (рост 165 см, вес 53 кг). На момент обращения девочка уже несколько дней использовала ФМГ, в единичных случаях проводила измерение гликемии с помощью глюкометра, дневник не вела, какого-либо режима не придерживалась. Была начата коррекция инсулинотерапии одновременно с обучением пациентки навыкам самоконтроля. Увеличение дозы инсулина пролонгированного действия до 20 Ед/сут позволило добиться улучшения гликемии в утренние часы, однако дальнейшая коррекция инсулинотерапии

была крайне затруднена в связи с нежеланием девочки делать дневниковые записи.

Помимо использования ФМГ, пациентке было рекомендовано проводить дополнительные измерения гликемии с помощью глюкометра. Для фиксации результатов исследования гликемии, вводимых доз инсулина и приемов пищи с пациенткой и ее родителями была достигнута договоренность о ведении дневника в мобильном приложении. У пациентки и ее родителей получено согласие на публикацию описания данного клинического случая и отчетов из мобильного приложения.

В исследовании использован глюкометр Контур Плюс Уан, обладающий высокой точностью измерения гликемии в соответствии со всеми требованиями стандарта ISO 15197:2013 г.¹ На смартфон пациентки было установлено бесплатное мобильное приложение Contour Diabetes (Контур Диабитис), в котором автоматически фиксировались все результаты измерений, проводимых с помощью глюкометра. Пациентке рекомендовалось вести дневник, используя данное приложение: добавлять пояснения в виде метки о приеме пищи, физической активности и дозе вводимого инсулина. Кроме этого, можно было вручную дополнительно вносить в дневник значения гликемии, измеренные с помощью другого устройства. Перед визитами в клинику структурированные отчеты из этого приложения присылались врачу на электронную почту (рис. 1, 2), а во время визитов пациентки дневник просматривался на телефоне.

Анализируемые в статье показатели средней гликемии, вариабельности (коэффициент вариации), доля значений в пределах целевого диапазона (ЦД), среднее число измерений гликемии в сутки брались из отчетов, формируемых мобильным приложением за соответствующий период, либо рассчитывались с использованием данных измерения гликемии в дневниках. Показатели средней гликемии и количества измерений представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Ме (25%; 75%)), показатели доли значений, находящихся в пределах ЦД, и вариабельности – в виде процентов (%).

Из отчетов ФМГ для сравнения с результатами измерения гликемии с помощью глюкометра использовались показатели средней гликемии и времени нахождения в ЦД.

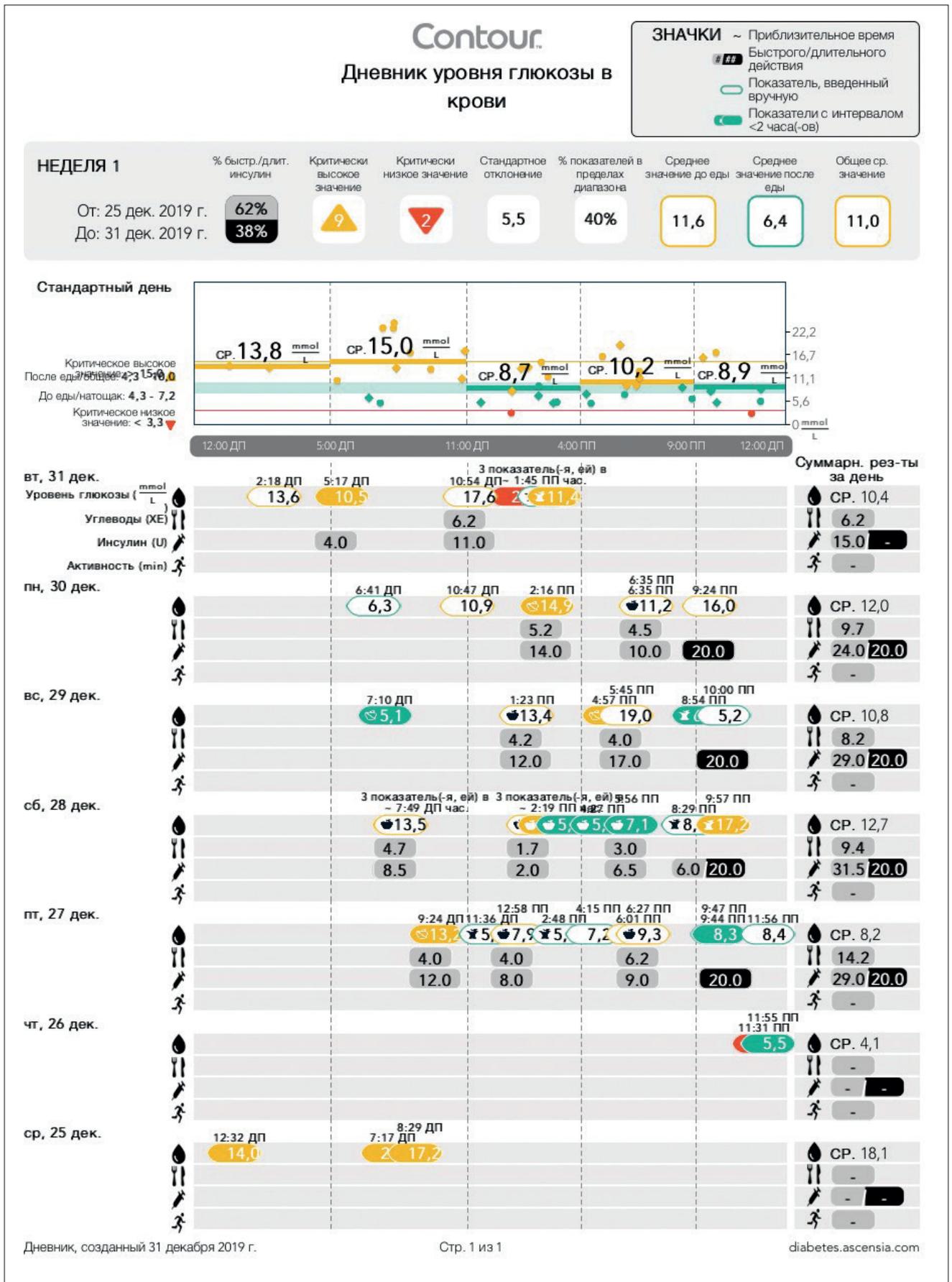
РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам первой недели ведения дневника с 25 по 31 декабря 2019 г. (рис. 1) были получены данные о 22 измерениях гликемии с помощью глюкометра и 21 значении гликемии, введенном в дневник вручную (неокрашенные отметки со значениями), приемах пищи и дозах инсулина (рис. 1, табл.). С учетом дневниковых записей продолжена коррекция инсулинотерапии. Параллельно с титрацией доз проводилось индивидуальное обучение пациентки по программе «школы диабета».

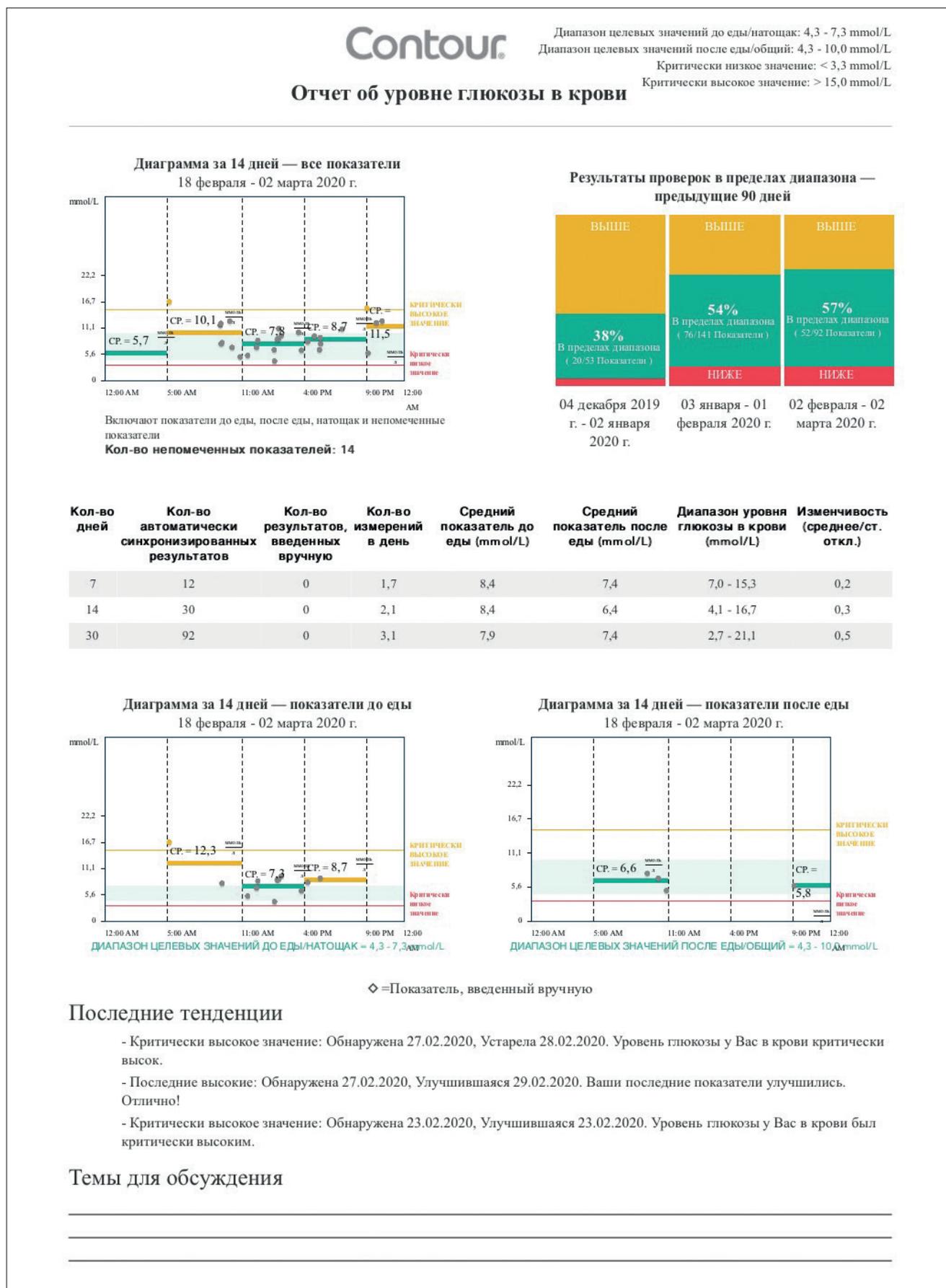
В течение января продолжен подбор терапии и обучение, доза гларгина была увеличена до 26 Ед в сутки, углеводов

¹ Руководство пользователя. Система для измерения уровня глюкозы в крови Countour Plus ONE (Контур Плюс УАН). 2017 г.

● **Рисунок 1.** Дневник пациентки А. за 25–31 декабря 2019 г.
 ● **Figure 1.** Patient A's diary for the period of December 25–31, 2019



- Рисунок 2. Отчет из мобильного приложения, полученный 2 февраля 2020 г.
- Figure 2. The mobile application report generated on February 2, 2020



ные коэффициенты аспарта – до 1,2–1,5 Ед на 10 г УВ. Это привело к снижению средних значений и уменьшению вариабельности гликемии (табл.). Однако пациентка не была удовлетворена результатом, так как на фоне тенденции к компенсации углеводного обмена отмечена выраженная прибавка массы тела (+11 кг). Также, несмотря на увеличение дозы пролонгированного инсулина, ночная гликемия была нестабильна, сохранялись явления «утренней зари».

В конце января с целью стабилизации гликемии в ранние утренние часы пациентка была переведена на инсулин сверхдлительного действия деглудек, в связи с чем в феврале была продолжена коррекция инсулинотерапии. Доза пролонгированного инсулина была уменьшена до 21 Ед. На фоне гипокалорийной диеты, которой пациентка решила придерживаться для поддержания нормальной массы тела, отмечено уменьшение потребности в инсулине ультракороткого действия.

Таким образом, в течение первых трех месяцев с момента манифестации СД1 продолжалась коррекция инсулинотерапии и обучение пациентки. На фоне проводимых мероприятий отмечено снижение средней гликемии. В этот период девочка практически ежедневно (пропущен всего 1 день за 3 мес.) проводила измерения гликемии с помощью глюкометра в среднем 3 раза в день (от 1 до 9 раз) (табл., рис. 2). Ведение дневника в мобильном приложении в течение первого месяца было достаточно подробным, однако после подбора углеводных коэффициентов пациентка перестала вводить данные об уровне гликемии по результатам ФМГ и количестве углеводов, объясняя это отсутствием целесообразности на фоне стабильной гликемии.

В течение следующих трех месяцев (март – май 2020 г.) отмечена стабилизация гликемии на целевых значениях. После достижения компенсации пациентка уменьшила частоту измерений гликемии с помощью глюкометра в сред-

нем до 1 раза в сутки (измеряет от 1 до 6 раз в день в зависимости от самочувствия, пропускает измерения в среднем 1 раз в неделю) (табл.). Со слов пациентки, она чаще использует глюкометр перед основным приемом пищи, чтобы на основании результата принимать решение о дозе, либо при несоответствии ощущений и показаний ФМГ, например при низких значениях гликемии. При анализе данных ФМГ за этот период обращает на себя внимание высокий процент гипогликемий (16% ниже целевого диапазона), большая часть из которых приходится на утреннее время (6–12 ч).

ОБСУЖДЕНИЕ

Активное внедрение в клиническую практику различных электронных устройств может способствовать улучшению качества жизни наших пациентов. Но на настоящем этапе развития науки высокие технологии сами по себе не обеспечивают достижение компенсации СД1. Для достижения цели необходимо приложить усилия как врачу, так и пациенту. В связи с этим важную роль могут играть приборы, совмещающие в себе медицинские функции, например контроль гликемии со средствами обработки и передачи данных [2]. С учетом популярности смартфонов мобильные приложения, разработанные для осуществления самоконтроля пациентами с СД1, могут обладать элементом привлекательности для подростков и молодых взрослых² [2]. Именно с учетом перечисленных особенностей нашей пациентке было предложено ведение дневника в мобильном приложении. И в период ее максимальной заинтересованности в результате, когда проводился подбор доз инсулина, она активно использовала приложение (рис. 1). В это же время отмечено наибольшее количество ежедневных измерений гликемии с помощью глюкометра (табл.).

В течение декабря отмечены самые высокие средние показатели гликемии, а в следующие месяцы мы видим их снижение как по данным глюкометра, так и ФМГ (табл.). Интересно, что среднемесячные значения гликемии различались по данным мониторинга и глюкометра на 5,5–9,8%. Различие незначительно, так как находится в пределах допустимой погрешности измерения гликемии (менее 15%), согласно требованиям стандарта ISO 15197:2013 г., предъявляемым к точности портативных глюкометров [4]. Этот факт свидетельствует о хорошей репрезентативности такого показателя, как средняя гликемия, и его значимости для оценки компенсации СД1 при постоянном использовании глюкометра.

Еще одно важное замечание касается того, что средние значения гликемии по данным глюкометра в течение всего периода наблюдения оказывались несколько ниже аналогичных показателей ФМГ за тот же период. Вероятно, это объясняется тем, в каких ситуациях пациентка измеряет гликемию с помощью глюкометра. Это либо измерения натощак перед приемом пищи (в период времени суток, когда по данным ФМГ гипогликемии встречаются чаще всего), либо ситуации, когда показания ФМГ не

- **Таблица.** Показатели контроля гликемии за 6 месяцев
- **Table.** 6-month glycaemic control indicators

	25–31 декабря 2019	1–31 января 2020	1–29 февраля 2020	1 марта – 31 мая 2020
Средняя гликемия по данным глюкометра, ммоль/л, Ме (25%; 75%)	10,7 (5,5; 14,7)	8,3 (5,4; 10,5)	7,8 (5,2; 9,5)	6,9 (4,9; 9,7)
Доля значений гликемии в пределах целевого диапазона по данным глюкометра, %	38	54	57	71
Средняя суточная гликемия по данным флеш-мониторинга, ммоль/л (% значений в пределах целевого диапазона)	11,8 (14)	9,2 (38)	8,5 (59)	7,3 (67)
Различия средней гликемии по данным глюкометра и флеш-мониторинга, %	9,3	9,8	8,2	5,5
Вариабельность гликемии по данным глюкометра (CV), %	56	42	45	48
Число измерений гликемии с помощью глюкометра, раз в сутки, Ме (25%; 75%)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,0)

² International Organization for Standardization. ISO 15197: 2013(E): In Vitro Diagnostic Test Systems—Requirements for Blood-Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus. Geneva: International Organization for Standardization, 2013.

соответствуют ее ощущениям (чаще всего это погранично низкие значения). В то же время гипергликемия вызывает обычно меньше беспокойства и реже является поводом для использования глюкометра.

В последние годы в качестве критериев компенсации СД1, кроме средних значений гликемии, все активнее обсуждаются показатели, отражающие амплитуду колебаний уровня глюкозы в крови в течение дня. «Золотым стандартом» для оценки вариабельности гликемии по данным самоконтроля, осуществляемого пациентами, признан коэффициент вариации [5]. В отчете глюкометра он обозначен как «изменчивость (среднее/ст. откл.)» и выражается в виде десятичной дроби (рис. 2), а для сравнения по месяцам в рамках данной работы рассчитывался на основании результатов измерения гликемии с помощью глюкометра и выражался в процентах. У нашей пациентки наивысшая вариабельность гликемии отмечена в декабре. Несмотря на снижение коэффициента вариации в 2020 г., в течение следующего периода наблюдения среднемесячный показатель сохранялся на уровне 42–48% (табл.), хотя согласно отчетам, полученным из мобильного приложения, отмечались более стабильные недельные периоды с вариабельностью 20–30% (рис. 2). Согласно литературным данным, стабильной считается гликемия при коэффициенте вариации ниже 36% [6].

Еще один важный, активно обсуждаемый критерий компенсации – время нахождения в ЦД. В качестве показателя компенсации СД1 для молодых взрослых предложено рассматривать значение времени нахождения в ЦД более 70% [7]. Согласно данным ФМГ, нашей пациентке удалось приблизиться к этой цели в марте – мае 2020 г.

Ввиду того что глюкометром проводятся единичные измерения, которые не всегда могут отражать картину в течение всего дня, в отчетах глюкометра используется

показатель процента значений гликемии, находящихся в ЦД. Интересно отметить, что результаты оценки времени в ЦД при ФМГ и процента значений в ЦД при измерении глюкометром оказались близки начиная с февраля, когда была завершена титрация дозы инсулина пролонгированного действия (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование глюкометра с мобильным приложением может повышать приверженность к лечению у подростков и молодых взрослых. Приложение дает возможность вести дневник самоконтроля в смартфоне с автоматической фиксацией в нем результатов всех измерений, просматривать и отправлять по электронной почте страницы дневника и структурированные отчеты, содержащие данные о динамике средней гликемии, вариабельности и проценте значений гликемии в ЦД. Все перечисленные показатели позволяют в соответствии с современными требованиями проводить оценку степени компенсации СД1.

При одновременном использовании глюкометра и ФМГ пациенты чаще проводят измерения с помощью глюкометра при декомпенсации СД1 и в период подбора доз инсулинотерапии. При ежедневном использовании глюкометра средние значения гликемии за месяц по данным глюкометра согласуются с аналогичными показателями ФМГ. Необходимо обсуждать с пациентами, в каких ситуациях они пользуются глюкометром, так как измерение преимущественно при гипогликемии может приводить к искусственному занижению показателей гликемического контроля в отчетах мобильного приложения. 

Поступила / Received 04.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2020

Принята в печать / Accepted 21.06.2020

Список литературы / References

- Bailey T.S., Grunberger G., Bode B.W., Handelsman Y., Hirsch I.B., Jovanović L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endocr Pract.* 2016;22(2):231–261. doi: 10.4158/EP151124.CS.
- Sherr J.L., Tauschmann M., Battelino T., de Bock M., Forlenza G., Roman R. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(27):302–325. doi: 10.1111/pedi.12731.
- DiMeglio L.A., Acerini C.L., Codner E., Craig M.E., Hofer S.E., Pillay K., Maahs D.M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(27):105–114. doi: 10.1111/pedi.12737.
- Cameron F.J., Garvey K., Hood K.K., Acerini C.L., Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(27):250–261. doi: 10.1111/pedi.12702.
- Анщферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В., Майоров А.Ю., Маркова Т.Н., Демидов Н.А. и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи Научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета». *Сахарный диабет.* 2019;22(3):281–288. doi: 10.14341/DM10227.
- Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Zilov A.V., Mayorov A.Y., Markova T.N., Demidov N.A. et al. Resolution on the results of the first working meeting of the Scientific Advisory Board «Actual problems of glycemic variability as a new criterion of glycemic control and safety of diabetes therapy». *Sakharni Diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(3):281–288. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10227.
- Monnier L., Colette C., Wojtuszczyk A., Dejager S., Renard E., Molinari N., Owens D.R. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(7):832–838. doi: 10.2337/dc16-1769.
- Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028.

Информация об авторе:

Витебская Алиса Витальевна, к.м.н., доцент 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. Б. Пироговская, д. 19; Scopus Author ID: 17436463400; SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Information about the author:

Alisa V. Vitebskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Childhood Diseases, N.F. RAS, Chair of Faculty Therapy N1, 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, 119991, Russia; Scopus Author ID: 17436463400; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Наследственные нарушения сердечного ритма и проводимости у детей с инфекционными заболеваниями

С.Н. Чупрова^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-5661-3389, e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Е.П. Руднева¹, ORCID: 0000-0003-1124-3879, e-mail: rudneva-k68@list.ru

Ю.В. Лобзин^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6934-2223, e-mail: niidi@niidi.ru

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Одной из причин внезапной сердечной смерти детей являются наследственные аритмии. С учетом связи повышения температуры тела с манифестацией некоторых наследственных нарушений сердечного ритма (включая типичные электрокардиографические изменения) проведен анализ частоты наследственных нарушений ритма сердца у детей с инфекционными заболеваниями.

Актуальность исследования обусловлена необходимостью своевременной диагностики наследственных нарушений ритма сердца и проводимости у детей с целью профилактики у них внезапной сердечной смерти.

Цель настоящего исследования: определить частоту наследственных нарушений ритма сердца у детей с инфекционными заболеваниями на основании клинико-электрокардиографического анализа.

Материалы и методы: проведен анализ 3584 электрокардиограмм детей (средний возраст $8,5 \pm 5,3$ лет, из них мальчики составляли 57,5%, девочки – 42,5%), госпитализированных в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». При выявлении изменений, характерных для наследственных аритмий, проводилось обследование в зависимости от предполагаемого диагноза (суточное Холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, эхокардиография). Также уточнялся семейный анамнез, анализировались ЭКГ родителей. Диагноз устанавливался на основании общепринятых диагностических критериев.

Результаты исследования и заключение. Изменения электрокардиограммы, характерные для синдрома Бругада (I тип), впервые были выявлены у двух детей (0,05%), синдром удлиненного интервала QT диагностирован также у двух пациентов (0,05%). При проведении молекулярно-генетического исследования были идентифицированы мутации в генах SCN5A, KCNQ1. У одной девочки 5 лет с атриовентрикулярной блокадой I степени, гипoadaptацией интервала QT ночью при повторном проведении Холтеровского мониторирования электрокардиограммы в период сна зарегистрирован эпизод мономорфной желудочковой тахикардии. Случаи жизнеугрожающих желудочковых аритмий ранее были описаны в литературе у пациентов с синдромом Бругада. Повышение температуры тела приводит к нарушению работы ионных натриевых каналов, лежащих в основе развития вышеуказанного синдрома, тем самым, с одной стороны, повышая риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти, с другой стороны, приводя к клинической манифестации заболевания, позволяя вовремя поставить диагноз. В случае наследственного синдрома удлиненного интервала QT в нашем исследовании увеличение скорректированного интервала QT (QTc), скорее всего, обусловлено не прямым влиянием повышения температуры тела на ионные каналы, а изменением (повышением) частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: наследственные аритмии, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, болезнь Лева – Ленегра, инфекционные заболевания, лихорадка, дети, внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Чупрова С.Н., Руднева Е.П., Лобзин Ю.В. Наследственные нарушения сердечного ритма и проводимости у детей с инфекционными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2020;(10):126–133. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-126-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inherited heart rhythm and conduction disorders in children with infectious diseases

Svetlana N. Chuprova^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-5661-3389, e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Ekaterina P. Rudneva¹, ORCID: 0000-0003-1124-3879, e-mail: rudneva-k68@list.ru

Yuri V. Lobzin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6934-2223, e-mail: niidi@niidi.ru

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. One of the causes of sudden cardiac death in children is inherited arrhythmias. In view of the links between the increase in body temperature and the manifestation of some inherited cardiac arrhythmias (including typical electrocardiographic changes), the frequency of inherited cardiac arrhythmias in children with infectious diseases have been analyzed.

The relevance of the study: is initiated by the necessity of timely diagnosis of inherited cardiac arrhythmias and conduction in children in order to prevent sudden cardiac death in them.

The purpose of the study: to determine the frequency of inherited arrhythmias in children with infectious diseases based on clinical and electrocardiographic analysis.

Materials and methods: 3584 electrocardiograms (ECGs) of children with infectious diseases (average age 8.5 ± 5.3 years old; boys – 57.5%, girls – 42.5%) hospitalized in the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases were analyzed. Patients with changes in the ECGs were given additional examination depending on the intended diagnosis (inherited arrhythmias): 24-Hour Holter ECG monitoring, stress test, echocardiography. The family history was also clarified, and the parents' ECG was analyzed.

Results and conclusions. ECG changes, which are typical for Brugada syndrome (type 1), were detected in two children (0.05%) at first. Long QT syndrome was also detected in two children (0.05%). Mutations in the SCN5A gene were identified in children with Brugada syndrome, and in the KCNQ1 gene with long QT syndrome. An episode of monomorphic ventricular tachycardia was recorded at night in a 5-year-old girl with atrioventricular block 1 degree, hypoadaptation of the QT interval with repeated Holter ECG monitoring during sleep. Cases of life-threatening ventricular arrhythmias have previously been described in the literature in patients with Brugada syndrome. An increase in body temperature leads to disruption of the sodium ion channels which underlie the development of this syndrome, thereby, on the one hand, increasing the risk of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death, on the other hand, to the clinical manifestation of the disease, allowing the diagnosis to be made in time. In the cases of long QT syndrome, in our study, the increase in the corrected QT interval (QTc) is most likely due to a change in heart rate rather than a direct effect of an increase in body temperature on the ion channels.

Keywords: inherited arrhythmias, long QT syndrome, Brugada syndrome, infectious diseases, fever, children, sudden cardiac death

For citation: Chuprova S.N., Rudneva E.P., Lobzin Yu.V. Inherited heart rhythm and conduction disorders in children with infectious diseases. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(10):126–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-126-133.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, включая кардиологию, проблема внезапной смерти (ВС) остается актуальной, привлекая внимание специалистов практически всех специальностей. Внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет от 50 до 90% всех случаев ВС [1, 2]. Согласно данным многочисленных международных исследований, ВСС среди детей составляет 0,7–6,4 случаев на 100 000 населения [3–6], среди лиц молодого возраста (35 лет, исключая детей) – 1–2% всех случаев смерти [7]. Одна из причин внезапной сердечной смерти детей (ВСС) – наследственные аритмии. Установлено, что основным механизмом ВС в молодом возрасте является нарушение ритма сердца с развитием фибрилляции желудочков или асистолии, однако морфологические диагностические критерии наступления смерти в таких случаях неспецифичны, и судебно-медицинский эксперт не может ставить нарушение ритма как причину смерти без наличия ЭКГ, снятой перед ее наступлением [8]. Согласно различным исследованиям, у внезапно умерших лиц моложе 35 лет причина смерти может остаться невыясненной в 27–29% случаев [9], и приблизительно у 50% из них будет иметь место наследственный аритмический синдром, включая синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада [10, p. 223–242]. Следовательно, путь к первичной профилактике ВСС – своевременная диагностика наследственных аритмий. Одним из рутинных методов, позволяющих выявить изменения, характерные для данных синдромов, является стандартная 12-канальная электрокардиография (ЭКГ). Однако наличие ЭКГ у детей и подростков с наследственными аритмиями не означает своевременную постановку диагноза, что может быть обусловлено как сложностями, связанными с ее правильной интерпретацией педиатрами [11], так и отсутствием характерных для данных синдромов изменений на ЭКГ в состоянии покоя [12].

Существует ли связь наследственных аритмий и инфекции? Доказана связь ряда наследственных аритмий с фебрильной температурой тела. Первое сообщение о возникновении фибрилляции желудочков на фоне фебрильной температуры тела у больного с синдромом Бругада было опубликовано в 2000 г. [13]. В последующем появились описания случаев возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца на фоне фебрильной температуры тела у больных не только синдромом Бругада [14], но синдромом удлиненного интервала QT (LQT2) [15]. Показано ее влияние на потенциал-зависимые калиевые каналы: происходит снижение I_{Kr} , что приводит к удлинению интервала QT, особенно в условиях гипокалиемии [16]. Несмотря на многочисленные научные публикации, посвященные наследственным аритмиям и связи их с фебрильной температурой тела, исследования, касающиеся определения частоты характерных для данных синдромов ЭКГ-паттернов у детей на фоне лихорадки, не встречались.

В 2013 г. А. Adler et al. впервые определили частоту ЭКГ-изменений, характерных для синдрома Бругада у 1311 взрослых больных, госпитализированных в стационар. Пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) у них фебрильной температуры тела на момент снятия ЭКГ. В исследовании было показано, что ЭКГ-паттерн синдрома Бругада в 1-й группе выявлялся достоверно чаще, чем во второй. После дальнейшего обследования больным с выявленными ЭКГ-изменениями был установлен диагноз «синдром Бругада». Своевременное (до развития фатальных событий) выявление наследственных аритмий позволяет проводить первичную профилактику внезапной сердечной смерти у этих пациентов.

Фебрильная температура тела – дополнительный путь к поиску пациентов с наследственными нарушениями ритма сердца. Учитывая, что инфекционные заболевания относятся к числу наиболее распространенных заболева-

ний среди населения, в том числе и среди детей, и инфекции сопровождаются повышением температуры тела, появляется дополнительная возможность выявления больных наследственными аритмиями. Все вышесказанное позволило обосновать актуальность данного исследования и сформулировать его цель.

Цель настоящего исследования – определить частоту наследственных нарушений ритма сердца у детей с инфекционными заболеваниями на основании клинико-электрокардиографического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано 3584 электрокардиограмм детей с инфекционными заболеваниями (средний возраст составил $8,5 \pm 5,3$ года; мальчики – 57,5%, девочки – 42,5%), госпитализированных в ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России». С целью диагностики синдрома удлиненного (короткого) интервала QT особое внимание уделялось определению скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Базетта, синдрома Бругада – по оценке сегмента ST в правых прекардиальных отведениях и продолжительности интервала PQ (PR), болезни Лева – Ленегра – по продолжительности QRS, значению угла альфа, а также продолжительности интервала PQ (PR). Интерпретация параметров ЭКГ проводилась в соответствии с возрастными нормами [17, 18]. Продолжительность интервала PQ (PR) оценивалась как с учетом возраста, так и с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) [19]. При QTc > 440 мс или QTc < 320 мс [20], полной блокаде правой ножки пучка Гиса, блокаде левой ножки пучка Гиса или ее ветвей, нарушениях атриовентрикулярной проводимости, подъеме ST в правых прекардиальных отведениях проводилось обследование в зависимости от предполагаемого диагноза (суточное Холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, эхокардиография). Типы изменений ST на ЭКГ (табл.) определялись по существующим критериям [21].

Также уточнялся семейный анамнез (случаи ВСС, синкопальные состояния среди ближайших родственников), анализировались ЭКГ родителей. Диагноз устанавливался на основании общепринятых диагностических критериев.

● **Таблица.** Типы изменений сегмента ST на ЭКГ (отведения V1–V3) при синдроме Бругада

● **Table.** Types of ST segment changes on ECG (leads V1–V3) in Brugada syndrome

Изменения ЭКГ (правые грудные отведения)	Элевация		
	по типу «свода» 1-й тип	по типу «спинки седла» 2-й тип	по типу «спинки седла» 3-й тип
Элевация точки J	>2 мм	>2 мм	>2 мм
Зубец T	-	+ или двухфазная	+
Тип ST-T-сегмента	Сводчатый (coved)	Седловидный (saddle-back)	Седловидный (saddle-back)
Конечная часть ST	Постоянно отрицательная	Элевация ≥ 1 мм	Элевация <1 мм

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения ЭКГ, характерные для синдрома Бругада (1-й тип, табл.) впервые были выявлены у двух детей (0,05%), синдром удлиненного интервала QT диагностирован также у двух пациентов (0,05%) на фоне лихорадки. При проведении молекулярно-генетического исследования были идентифицированы мутации в генах SCN5A (16 экзон, R878H), KCNQ1 (9 экзон, Trp379Ter). У детей с синдромом удлиненного интервала QT на фоне повышенной температуры тела отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений, что позволило выявить удлиненный интервал QT (на фоне брадикардии продолжительность интервала QT была в норме). Дети с синдромом Бругада ранее наблюдались кардиологом в связи с атриовентрикулярной блокадой I степени. Приступов потери сознания не было. Наследственный синдром удлиненного интервала QT был диагностирован у двух пациентов: девочки и мальчика 9 лет.

Больная К., 9 лет, находилась на обследовании в ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» в связи с острым респираторным заболеванием. При снятии ЭКГ (на фоне субфебрильной температуры тела), скорость записи 50 мм/с, было выявлено удлинение интервала QT. На ЭКГ (рис. 1) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 80–90 уд/мин, QT (V5) = 420 мс, QTc = 483–512 мс (удлинение интервала QT). Морфология зубца «Т» характерна для второго молекулярно-генетического варианта синдрома удлиненного интервала QT (двугорбый зубец «Т» в отведениях V4–V6).

Девочка занимается художественной гимнастикой в СДЮШОР с 4-х лет, тренировки 5–6 раз в неделю по 3 ч. Ранее проходила обследование в физкультурном диспансере, удлинение интервала QT выявлено не было. Наследственность: у мамы девочки (возраст 35 лет) два эпизода потери сознания (в 33 года, 35 лет). Первый приступ возник на фоне стресса, второй – без видимой причины. Приступы сопровождались судорогами, непроизвольным мочеиспусканием. Обследована в одной из клиник Санкт-Петербурга, консультирована неврологом, выставлен диагноз «синдром вегетативной дисфункции». На ЭКГ (рис. 2) синусовая брадикардия с ЧСС 51–48 уд/мин, удлинение интервала QT. QT (V5) = 510 мс, QTc = 472–464 мс.

При снятии ЭКГ больной К., 9 лет, на фоне нормализации температуры тела (снижении ЧСС) уменьшились значения QTc (рис. 3). На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 63–71 уд/мин, QT (V5) 420 мс, QTc = 433–456 мс.

На основании общепринятых диагностических критериев (P. Schwartz) больной К. был установлен диагноз «наследственный синдром удлиненного интервала QT, семейный вариант (наследование по линии матери), второй молекулярно-генетический вариант? (молекулярно-генетический анализ не проводился)».

Второй пациент, Н., 9 лет, также находился на обследовании в ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» в связи с острым респираторным заболеванием. При проведении электрокардиографического исследования на

- **Рисунок 1.** Удлинение интервала QT у больной К., 9 лет
- **Figure 1.** Prolongation of the QT interval in patient K., 9 years old

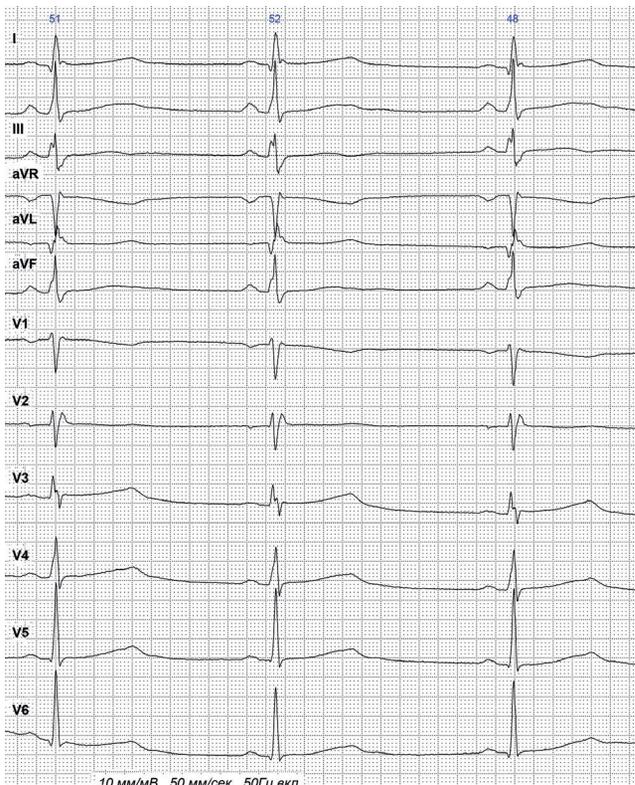


фоне фебрильной температуры было выявлено удлинение интервала QT. На ЭКГ (рис. 4), скорость записи 50 мм/с, регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 106–108 уд/мин, QT (II) = 360 мс, QTc = 480–486 мс (удлинение интервала QT). Морфология зубца «Т» характерна для первого молекулярно-генетического варианта синдрома удлиненного интервала QT («наплывающий Т» в отведении II). На фоне нормализации температуры тела (снижении ЧСС) отмечалось уменьшение QTc. На ЭКГ (рис. 5), скорость записи 50 мм/с, синусовый ритм с ЧСС 61–68 уд/мин, QT (II) 440 мс, QTc = 444–468 мс.

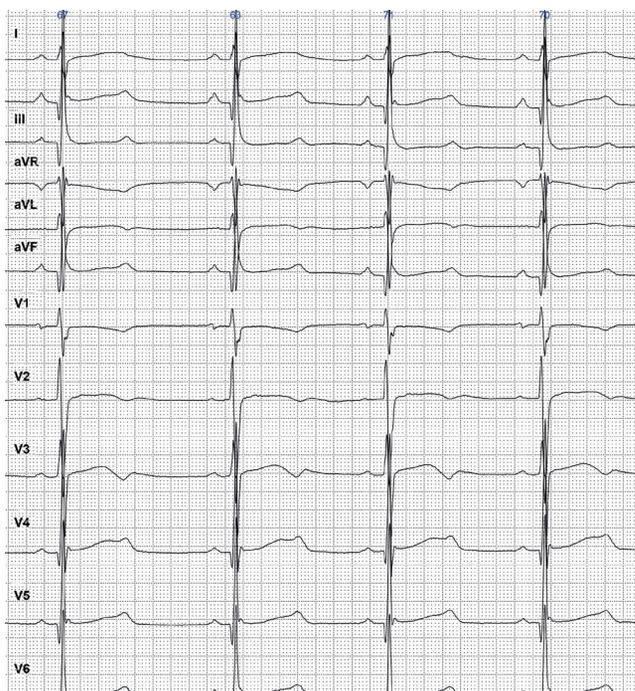
Удлинение интервала QT было зарегистрировано у данного больного впервые. Приступов потери сознания у него не было. Случаи ВСС среди ближайших родственников не регистрировались. Родителям ребенка проведено

электрокардиографическое исследование, удлинение интервала QT не выявлено. У ребенка был предположен врожденный генез удлиненного интервала QT, первый молекулярно-генетический вариант. Диагноз подтверж-

- **Рисунок 2.** Удлинение интервала QT у матери девочки
- **Figure 2.** Prolongation of the QT interval in the girl's mother



- **Рисунок 3.** ЭКГ больной К. на фоне нормальной температуры тела
- **Figure 3.** ECG of patient K. against the background of normal body temperature



ден молекулярно-генетическими методами исследования (в 9-й экзоне гена *KCNQ1* идентифицирована мутация Trp379Ter, ответственная за развитие первого молекулярно-генетического варианта наследственного синдрома удлиненного интервала QT).

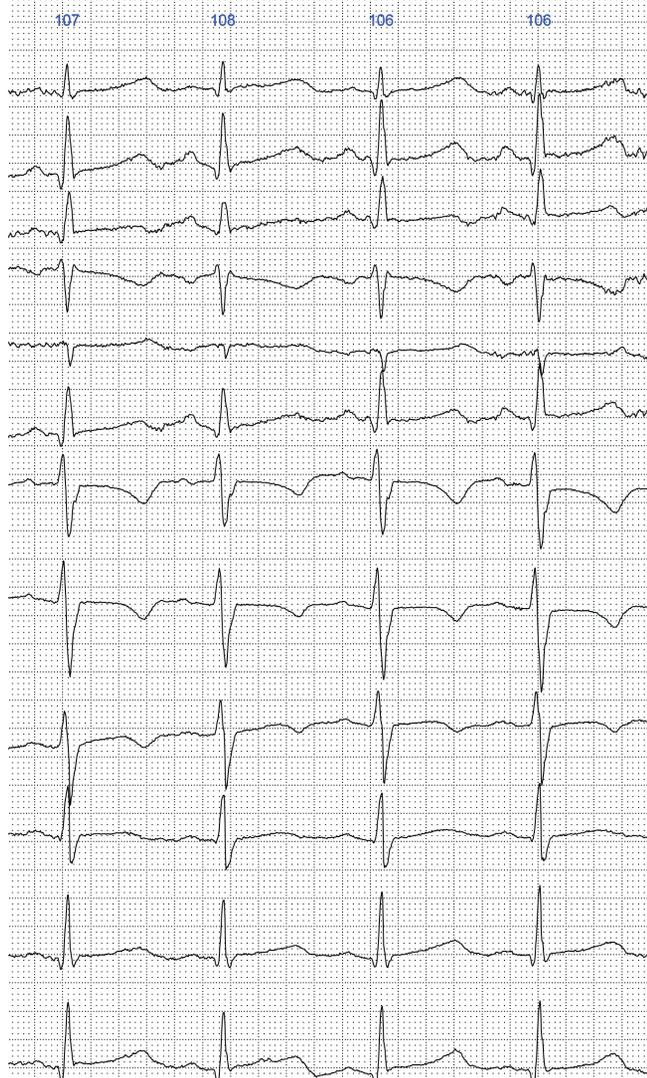
Бругадоподобные изменения на ЭКГ (см. табл.) впервые зарегистрированы на ЭКГ у двух детей.

Больной Ф., 6 лет, консультирован кардиологом ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» в связи с выявленными изменениями на ЭКГ (рис. 6).

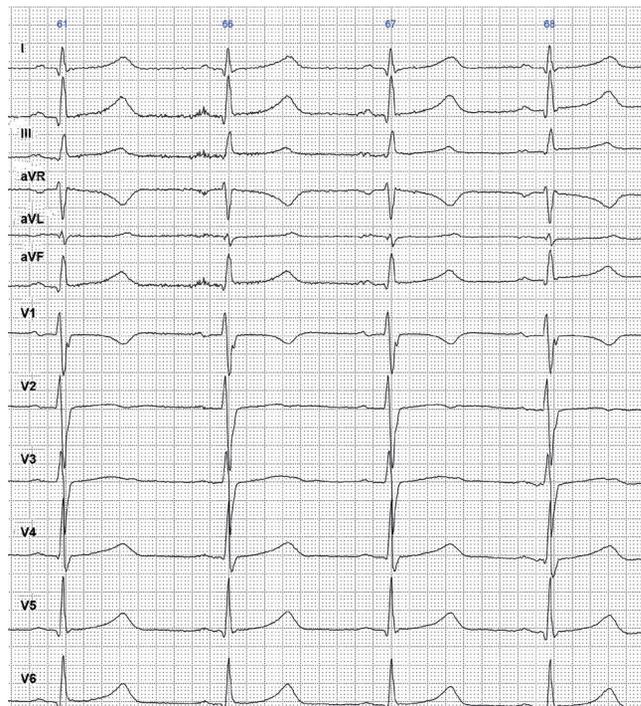
При снятии ЭКГ в динамике на фоне лихорадки зарегистрированы бругадоподобные изменения на ЭКГ (рис. 7), тип 1 (табл.): элевация ST в отведении V2 по типу «свода» («coved»).

У второго ребенка (мальчик, 10 лет) во время госпитализации в ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» при проведении электрокардиографического исследования также были выявлены изменения сегмента ST в отведениях V1–V2 (рис. 8, отведения стандартные, усиленные от конечностей, грудные V1–V3).

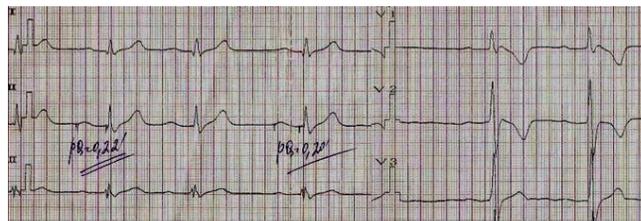
- **Рисунок 4.** Удлинение интервала QT у больного Н., 9 лет
- **Figure 4.** Prolongation of the QT interval in patient N., 9 years old



- **Рисунок 5.** ЭКГ больного Н. на фоне нормальной температуры тела
- **Figure 5.** ECG of patient N. against the background of normal body temperature



- **Рисунок 6.** ЭКГ больного Ф., 6 лет. Атриоventрикулярная блокада I степени
- **Figure 6.** ECG of patient F., 9 years old. Atrioventricular block 1 degree



- **Рисунок 7.** Изменения на ЭКГ у больного Ф., характерные для синдрома Бругада (I тип)
- **Figure 7.** Changes in the ECG in patient F., which are characteristic of Brugada syndrome (type I)

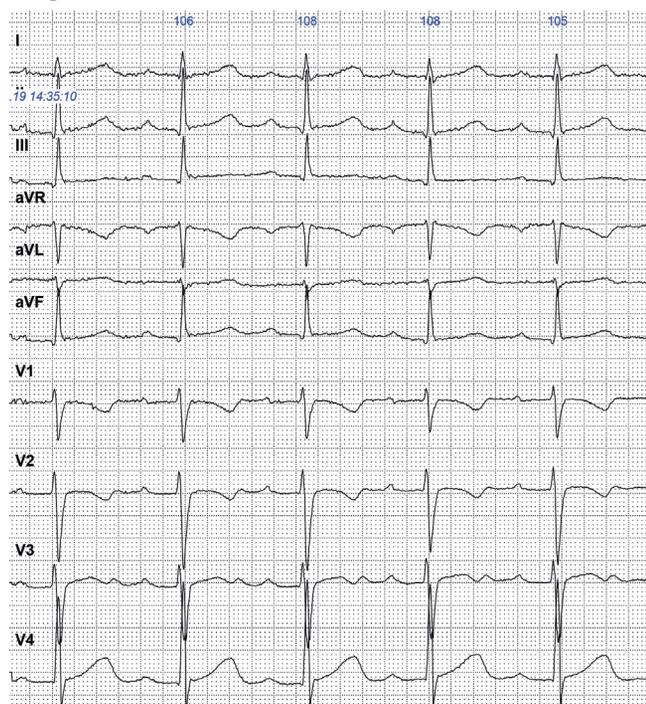


Диагноз «синдром Бругада» подтвержден молекулярно-генетическими методами исследования (в 16-й экзоне гена SCN5A идентифицирована мутация R878H, ответственная за развитие данного синдрома).

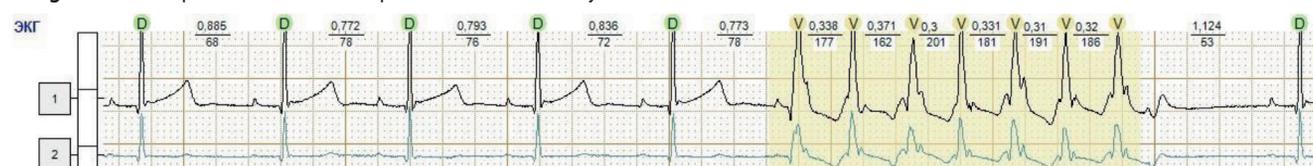
- **Рисунок 8.** Изменения на ЭКГ у больного А., характерные для синдрома Бругада
- **Figure 8.** Changes in the ECG in patient A., which are characteristic of Brugada syndrome



- **Рисунок 9.** ЭКГ больной Д., 5 лет. Атриовентрикулярная блокада I степени
- **Figure 9.** ECG of patient D., 5 years old. Atrioventricular block I degree



- **Рисунок 10.** Эпизод монорморфной желудочковой тахикардии
- **Figure 10.** An episode of monomorphic ventricular tachycardia



У девочки 5 лет с атриовентрикулярной блокадой I степени (рис. 9), зарегистрированной на ЭКГ (синусовый ритм с ЧСС 105–108 уд/мин, PQ 160–170 мс), во время суточного Холтеровского мониторирования ЭКГ (исследование проведено повторно в связи с постоянной атриовентрикулярной блокадой I степени, гипoadaptацией интервала QT ночью) в период сна зарегистрирован эпизод монорморфной желудочковой тахикардии (рис. 10).

При сборе анамнеза было выяснено, что приступы потери сознания у больной не отмечались, случаи ВСС среди ближайших родственников не регистрировались. При анализе ЭКГ родителей у отца в отведении V1 отмечался подъем сегмента ST. Учитывая данные обследования девочки (постоянная атриовентрикулярная блокада I степени, гипoadaptация интервала QT ночью, эпизод монорморфной желудочковой тахикардии в период ночного сна), было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для исключения синдрома Бругада.

Случаи возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма ранее описаны в литературе у больных с синдромом Бругада и вторым вариантом наследственного синдрома удлиненного интервала QT. Повышение температуры тела приводит к усугублению нарушений работы ионных каналов, лежащих в основе развития вышеописанных синдромов, тем самым, с одной стороны, увеличивая риск ВСС, с другой, приводя к клинической манифестации заболевания, давая возможность вовремя поставить диагноз и тем самым снизить риск развития жизнеугрожающих аритмий. Маленький процент (0,05%) выявления синдрома Бругада в нашем исследовании отчасти можно объяснить тем, что ЭКГ детям, госпитализированным в ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России», снимали не только на фоне фебрильной температуры тела, но и после ее нормализации. Однако каждый случай диагностики синдрома Бругада на фоне лихорадки крайне важен для врача и пациента, так как доказана связь появления на фоне фебрильной температуры тела элевации сегмента ST по типу «свода» (1 тип, табл.) с риском развития аритмических событий [22]. В случаях различных вариантов наследственного синдрома удлиненного интервала QT в нашем исследовании изменение продолжительности скорректированного интервала QT, вероятнее, связано не с непосредственным влиянием повышения температуры тела на ионные каналы, а с изменением (повышением) частоты сердечных сокращений. Отсутствие удлинения интервала QT на фоне брадикардии – одна из причин несвоевременной постановки диагноза у ребенка, занимающегося спортом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая связь фебрильной температуры тела с клинической (включая ЭКГ-изменения) манифестацией наследственных нарушений сердечного ритма (синдром Бругада, второй молекулярно-генетический вариант синдрома удлиненного интервала QT), в условиях инфекционного стационара врачи имеют дополнительную возможность диагностики данных жизнеугрожающих аритмий. Анализ электрокардиограмм у инфекционных больных должен проводиться с учетом знаний ЭКГ-проявлений наслед-

ственных аритмий. По возможности, ЭКГ необходимо снимать на фоне лихорадки (особенно при необъяснимых синкопальных состояниях в анамнезе, случаях ВСС в семье). С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти при выявлении ЭКГ-признаков, характерных для наследственных синдромов, необходимо дальнейшее кардиологическое обследование, как самого больного, так и его ближайших родственников.



Поступила / Received 03.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020

Принята в печать / Accepted 18.06.2020

Список литературы

1. Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2015;3(6):25–34. Режим доступа: <http://www.cardioprogress.ru/files/%D0%96%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB/RUS%206.pdf>.
2. Myerburg R.J. Sudden Cardiac Death Interface Between Pathophysiology and Epidemiology. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(4):515–524. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.003.
3. Pilmer C.M., Kirsh J.A., Hildebrandt D., Krahn A.D., Gow R.M. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):239–245. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.006.
4. Berger S., Dhala A., Friedberg D.Z. Sudden cardiac death in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(2):221–234. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70114-0.
5. Bagnall R.D., Weintraub R.G., Ingles J., Dufloy J., Yeates L., Lam L. et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2441–2452. doi: 10.1056/nejmoa1510687.
6. Ackerman M., Atkins D.L., Triedman J.K. Sudden cardiac death in the young. *Circulation*. 2016;133(10):1006–1026. doi: 10.1161/circulationaha.115.020254.
7. Гордеева М.В., Велеславова О.Е., Батурова М.А., Рылов А.Ю., Лаврентюк Г.П., Платонов П.Г. и др. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ). *Медицина неотложных состояний*. 2014;4(59):18–26. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38808>.
8. Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Кильдюшов Е.М., Гальчиков Ю.И. Судебно-медицинская характеристика причин внезапной смерти у лиц молодого возраста. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016;59(5):4–9. doi: 10.17116/sudmed20165954-9.
9. Margey R., Roy A., Tobin S., O'Keane C.J., McGorrian C., Morris V. et al. Sudden cardiac death in 14- to 35-year olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. *EP Europace*. 2011;13(10):1411–1418. doi: 10.1093/europace/eur161.
10. Zilinski J., Akhtar M. Sudden Cardiac Death. In: David L. Brown (eds). *Cardiac intensive care*. 3rd ed. Elsevier; 2019. P. 223–242.e6. Available at: <https://b-ok.cc/book/3624172/bedc7c?dsource=recommend>.
11. Leslie L.K., Rodday A.M., Saunders T.S., Cohen J.T., Wong J.B., Parsons S.K. Cardiac screening prior to stimulant treatment of ADHD: a survey of US-based pediatricians. *Pediatrics*. 2012;129(2):222–230. doi: 10.1542/peds.2011-1574.
12. Sherwin E.D., Berul Ch.I. Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(4):569–579. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.008.
13. González Rebello J.M., García A., Mejías A., Hernández Madrid A., de Castro A.G. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in patient with the Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(5):755–757. doi: 10.1016/s0300-8932(00)75151-7.
14. Michowitz Y., Milman A., Sarquella-Brugada G., Andorin A., Champagne J., Postema P.G. et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(9):1394–1401. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.04.007.
15. Amin A.S., Herfst L.J., Delisle B.P., Klemens Ch.A., Rook M.B., Bezzina C.R. et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2552–2561. doi: 10.1172/JCI35337.
16. Zhao Y., Wang T., Guo J., Yang T., Li W., Koichopolos J. et al. Febrile temperature facilitates hERG/IKr degradation through an altered K dependence. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):2004–2011. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.019.
17. Surawicz B., Childers R., Deal B.J., Gettes L.S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part III: Intraventricular Conduction Disturbances A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *JACC*. 2009;53(11):976–981. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.013.
18. Школьникова М.А., Миклашевич И.М., Калинина Л.А. (ред.). *Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков*. М.: Ассоциация детских кардиологов России; 2010. 232 с.
19. Чупрова С.Н., Лобзин Ю.В., Бабаченко И.В., Абакумов А.А., Скрипченко Н.В. *Способ диагностики поражения сердца при инфекционных заболеваниях у детей. Патент на изобретение от 01.03.2019 № 2680975*. Режим доступа: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=7158&DocNumber=2680975&TypeFile=html.
20. Bronzetti G. *Atlas of Pediatric and Youth ECG*. Springer International Publishing AG; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-57102-7.
21. Antzelevitch C. Brugada Syndrome. *PASE*. 2006;29(10):1130–1159. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00507.x.
22. Mizusawa Y., Morita H., Adler A., Havakuk O., Thollet A., Maury P. et al. Prognostic Significance of Fever-Induced Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1515–1520. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.044.

References

1. Shilova M.A. Sudden cardiac death in young people: risk factors, causes, morphological equivalents. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2015;3(6):25–34. (In Russ.) Available at: <http://www.cardioprogress.ru/files/%D0%96%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB/RUS%206.pdf>.
2. Myerburg R.J. Sudden Cardiac Death Interface Between Pathophysiology and Epidemiology. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(4):515–524. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.003.
3. Pilmer C.M., Kirsh J.A., Hildebrandt D., Krahn A.D., Gow R.M. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):239–245. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.006.
4. Berger S., Dhala A., Friedberg D.Z. Sudden cardiac death in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(2):221–234. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70114-0.
5. Bagnall R.D., Weintraub R.G., Ingles J., Dufloy J., Yeates L., Lam L. et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2441–2452. doi: 10.1056/nejmoa1510687.
6. Ackerman M., Atkins D.L., Triedman J.K. Sudden cardiac death in the young. *Circulation*. 2016;133(10):1006–1026. doi: 10.1161/circulationaha.115.020254.
7. Gordееva M.V., Veleslavova O.E., Baturova M.A., Rylov A.YU., Lavrentyuk G.P., Platonov P.G. et al. Sudden non-violent death in young adults (retrospective analysis). *Meditsina неотложных состояний = Emergency Medicine*.

- 2014;4(59):18–26. (In Russ.). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38808>.
8. Pigolkin Yu.I., Shilova M.A., Kil'dyushov E.M., Gal'chikov Yu.I. Forensic medical characteristic of the causes behind sudden death in the young subjects. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic Medical Expertise*. 2016;59(5):4–9. (In Russ.) doi: 10.17116/sudmed20165954-9.
 9. Margey R., Roy A., Tobin S., O'Keane C.J., McGorrian C., Morris V. et al. Sudden cardiac death in 14- to 35-year olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. *EP Europace*. 2011;13(10):1411–1418. doi: 10.1093/europace/eur161.
 10. Zilinski J., Akhtar M. Sudden Cardiac Death. In: David L. Brown (eds). *Cardiac intensive care*. 3rd ed. Elsevier; 2019, pp. 223–242.e6. Available at: <https://b-ok.cc/book/3624172/bedc7c?dsource=recommend>.
 11. Leslie L.K., Rodday A.M., Saunders T.S., Cohen J.T., Wong J.B., Parsons S.K. Cardiac screening prior to stimulant treatment of ADHD: a survey of US-based pediatricians. *Pediatrics*. 2012;129(2):222–230. doi: 10.1542/peds.2011-1574.
 12. Sherwin E.D., Berul Ch.I. Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(4):569–579. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.008.
 13. González Rebello J.M., García A., Mejías A., Hernández Madrid A., de Castro A.G. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in patient with the Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(5):755–757. doi: 10.1016/s0300-8932(00)75151-7.
 14. Michowitz Y., Milman A., Sarquella-Brugada G., Andorin A., Champagne J., Postema P.G. et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(9):1394–1401. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.04.007.
 15. Amin A.S., Herfst L.J., Delisle B.P., Klemens Ch.A., Rook M.B., Bezzina C.R. et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2552–2561. doi: 10.1172/JCI35337.
 16. Zhao Y., Wang T., Guo J., Yang T., Li W., Koichopolos J. et al. Febrile temperature facilitates hERG/IKr degradation through an altered K dependence. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):2004–2011. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.019.
 17. Surawicz B., Childers R., Deal B.J., Gettes L.S. AHA/ACC/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part III: Intraventricular Conduction Disturbances A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Electrocardiology Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *JACC*. 2009;53(11):976–981. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.013.
 18. Shkolnikova M.A., Miklashevich I.M., Kalinina L.A. (eds). *Normative ECG parameters in children and adolescents*. Moscow: Association of Pediatric Cardiologists of Russia; 2010. 232 p. (In Russ.)
 19. Chuprova S.N., Lobzin Yu.V., Babachenko I.V., Abakumov A.A., Skripchenko N.V. A method of diagnosing heart damage in infectious diseases in children. *The patent for the invention from 01.03.2019 № 2680975*. (In Russ.) Available at: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=7158&DocNumber=2680975&TypeFile=html.
 20. Bronzetti G. *Atlas of Pediatric and Youth ECG*. Springer International Publishing AG; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-57102-7.
 21. Antzelevitch C. Brugada Syndrome. *PASE*. 2006;29(10):1130–1159. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00507.x.
 22. Mizusawa Y., Morita H., Adler A., Havakuk O., Thollet A., Maury P. et al. Prognostic Significance of Fever-Induced Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1515–1520. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.044.

Информация об авторах:

Чупрова Светлана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, и.о. руководителя отдела реабилитации и восстановительной терапии, врач – детский кардиолог, врач функциональной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Руднева Екатерина Петровна, к.м.н., врач функциональной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; e-mail: rudneva-k68@list.ru

Лобзин Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; заведующий кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: niidi@niidi.ru

Information about the authors:

Svetlana N. Chuprova, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, acting Head of the Department of Rehabilitation and Restorative Therapy, pediatric cardiologist, functional diagnostics doctor, The Federal State Budgetary Institute “Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency”; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; associate professor of the Department of 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 Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Ekaterina P. Rudneva, Cand. of Sci. (Med.), functional diagnostics doctor, The Federal State Budgetary Institute “Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency”; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: rudneva-k68@list.ru

Yuri V. Lobzin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, The Federal State Budgetary Institute “Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency”; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: niidi@niidi.ru

Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков

И.Н. Захарова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: 79166020368@yandex.ru

И.В. Бережная¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Е.В. Скоробогатова², e-mail: katrinscor@mail.ru

М.Р. Айсанова¹, e-mail: maryat@inbox.ru

Т.И. Бочарова², e-mail: dr.bocharova@yandex.ru

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

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Ожирение является глобальной проблемой современного здравоохранения. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения подсчитала, что 39% лиц старше 18 лет имеют избыточный вес, а за период с 1975 по 2016 г. количество лиц, страдающих ожирением, во всем мире почти утроилось. Количество детей с избыточной массой и ожирением растет тревожными темпами, причем, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. их число в возрасте до 5 лет превысило 41 млн человек. Научные данные подтверждают гипотезу о том, что развитие ожирения тесно связано с изменениями как функции, так и состава микробиоты кишечника, играющей существенную роль в контроле энергетического обмена и изменения индекса массы тела. Основной терапией ожирения и опосредованных с ним метаболических нарушений до настоящего времени остается скорректированная диета в сочетании с физической активностью. Новая терапевтическая стратегия лечения и профилактики ожирения основана на изменении метаболической активности микробиоты кишечника с помощью пробиотиков. Исследования, посвященные изменениям метаболической активности и ожирения, проведенные на грызунах, показали обнадеживающие результаты. Благоприятное влияние пробиотиков на здоровье человека сегодня уже не требует доказательств. Пробиотики оказывают комплексное воздействие на физические, биохимические и метаболические параметры, связанные с ожирением, в сочетании с адекватным питанием и коррекцией образа жизни. Пробиотики в присутствии пребиотиков обладают более выраженными метаболическими функциями, способствуют стабилизации состава кишечной микробиоты, поддержанию здоровой массы тела и контролю факторов, связанных с накоплением жира и хроническим воспалением.

Ключевые слова: педиатрия, дети, ожирение, микробиота кишечника, секвенирование генов 16S рНК, пробиотики, пребиотики, питание, здоровье, обмен веществ

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В., Айсанова М.Р., Бочарова Т.И. Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(10):134–142. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-134-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota in children with obesity. Role of probiotics

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

Irina V. Berezhnaya¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova², e-mail: katrinscor@mail.ru

Maryat R. Aysanova¹, e-mail: maryat@inbox.ru

Tatyana I. Bocharova², e-mail: dr.bocharova@yandex.ru

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

² Z.A. Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Obesity is a global problem of modern healthcare. In 2016, the World Health Organization estimated that 39% of people over 18 were overweight, and the number of obese people worldwide almost tripled over the period from 1975 to 2016. The number of overweight and obese children is growing at an alarming rate, with the World Health Organization estimating that in 2016 the number of overweight children under the age of 5 will exceed 41 million. Scientific evidence supports the hypothesis that the development of obesity is closely related to changes in both the function and composition of the intestinal microbiota, which plays a significant role in controlling energy metabolism and changes in body mass index. The main therapy for obesity and associated metabolic disorders to date has been a corrected diet combined with physical activity. The new therapeutic strategy for the treatment and prevention of obesity is based on changing the metabolic activity of the intestinal microbiota using probiotics. Studies on changes in metabolic activity and obesity in rodents have shown encouraging results. The beneficial effects of probiotics on human health today no longer require proof. Probiotics have an integrated effect on the physical, biochemical and metabolic parameters associated with obesity, combined with adequate nutrition and lifestyle correction. Probiotics in the presence of prebiotics have more pronounced metabolic functions, help stabilize the intestinal microbiota, maintain a healthy body weight and control factors associated with fat accumulation and chronic inflammation.

Keywords: pediatrics, children, obesity, intestinal microbiota, 16S rRNA gene sequencing, probiotics, prebiotics, nutrition, health, metabolism

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V., Aysanova M.R., Bocharova T.I. Intestinal microbiota in children with obesity. Role of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):134–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-134-142.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изменения в диетических привычках и доступность сладких и высококалорийных продуктов привели к тому, что избыточная масса тела и ожирение оказались одной из самых значимых проблем здоровья современной эпохи. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подсчитала, что 39% лиц старше 18 лет имеют избыточный вес, а за период с 1975 по 2016 г. количество лиц, страдающих ожирением, во всем мире почти утроилось [1]. В 2017 г. на Всемирном конгрессе акушеров и перинатологов в Лондоне ожирение и диабет определены как «цунами XXI века» [2]. Распространенность детского ожирения растет тревожными темпами, в связи с этим ВОЗ в январе 2015 г. учредила Комиссию по ликвидации детского ожирения, работа которой направлена на изучение эпидемиологии и разработку эффективных мер по лечению и профилактике ожирения среди детского населения. По оценке статистических данных, в 2016 г. число детей в возрасте до 5 лет, страдающих ожирением или избыточным весом, составило минимум 41 млн¹.

Известно, что почти 2,8 млн смертей ежегодно являются следствием избыточного веса и связанных с ожирением осложнений (артериальная гипертензия, дислипидемия и инсулинорезистентность), которые приводят к повышенному риску развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, сахарного диабета 2 типа, а также являются причиной высокого риска развития онкологических заболеваний² [1].

В большей части соответствующей литературы подчеркивается, что ожирение в детском возрасте объясняется гиперкалорийным составом рациона питания ребенка и низкой физической активностью. В качестве дополнительных факторов рассматриваются недостаточная продолжительность сна, сниженный уровень кальция в рационе, нарушение пищевого поведения и состояние микробиоты кишечника [3–6].

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Доказано, что микробиота, сформированная в раннем возрасте, является основой здоровья человека в будущем [7, 8]. Профилактику и лечение ожирения необходимо начинать с влияния на факторы окружающей среды в детстве.

Сегодня эксперты обсуждают влияние микробиома кишечника на течение различных заболеваний: целиакии, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), аутоиммунных заболеваний, психических расстройств, гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. Первые микробы ребенок получает еще внутриутробно, через плаценту, амниотическую жидкость, затем во время прохождения

через родовые пути [9]. Естественно, у детей, рожденных вагинально и путем кесарева сечения, формирование микробиоты будет неодинаково, и ее влияние на организм в дальнейшем также может отличаться. В 2015 г. в Международном журнале ожирения N.T. Muller et al. представили данные исследования влияния антибиотикотерапии матери в третьем триместре беременности на формирование ожирения у детей в дальнейшем. Дети, матери которых получали антибактериальную терапию во время беременности, имели риск развития ожирения в 84% случаев. В группе детей, рожденных путем кесарева сечения, риск оказался на 46% выше, чем у детей, рожденных путем вагинальных родов [10]. В 2019 г. британское исследование, опубликованное Guinea Masukume с командой, показало, что младенцы, рожденные путем планового или экстренного кесарева сечения, имели одинаковый риск ожирения в возрасте 3–7 и 14 лет. Те же данные получили и в группе вагинальных родов по сравнению с детьми, рожденными путем кесарева сечения [11]. Полученные результаты опровергают данные предыдущей публикации. Еще одно исследование, опубликованное в 2019 г., показало одинаковый риск ожирения у детей, рожденных путем кесарева сечения и путем вагинальных родов [12]. В связи с имеющимися противоречивыми данными вопрос о взаимосвязи формирования микробиоты и риска развития ожирения у детей в дальнейшем требует изучения в исследованиях на более глубоком уровне.

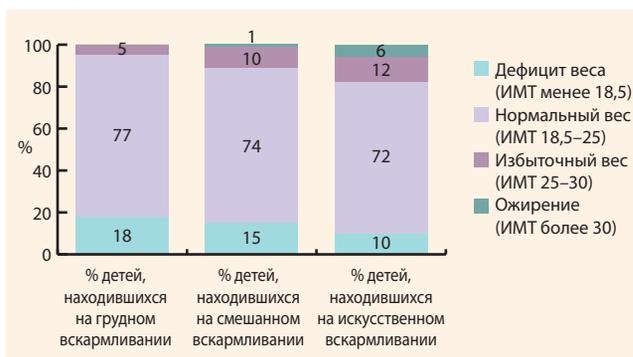
ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ

Важным фактором профилактики ожирения является раннее прикладывание к груди и продолжительное грудное вскармливание [13]. Исследование, проведенное на базе Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко в 2016 г., показало, что у детей на смешанном и искусственном вскармливании чаще наблюдаются ожирение и избыточная масса тела (рис. 1) [14].

Аналогичные данные получены в Испании. В 2017 г. J.A. Ortega-García опубликовали данные когортного исследования 350 детей, которых наблюдали до 6 лет. Авторы указывают на то, что дети, имевшие недостаточно продол-

● **Рисунок 1.** Индекс массы тела у детей, находившихся на различных видах вскармливания [14]

● **Figure 1.** Body mass index of children at different types of feeding [14]



¹ WHO. Commission presents its final report, calling for high-level action to address major health challenge. Available at: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/news/launch-final-report/ru> (дата обращения: 30.05.2020).

² WHO. Overweight and Obesity. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en (дата обращения: 12.04.2020).

жительное грудное вскармливание, имели выше индекс массы тела (ИМТ) к 6 годам, по сравнению со сверстниками, получавшими грудное вскармливание в течение длительного времени (по рекомендации ВОЗ) [15]. Важным отличием между грудным молоком и молочной смесью является наличие про- и пребиотиков, олигосахаридов и антител, которые могут избирательно модулировать микробиоту [16]. Грудное молоко содержит разнообразные микроорганизмы, включая виды *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Lactobacillus* [17–19], которые вносят непосредственный вклад в формирование микробиома ребенка. В исследовании 2011 г. было обнаружено, что у детей, вскармливаемых грудью, было больше *Bifidobacterium*, но разнообразие видов меньше, чем у детей, вскармливаемых смесью [20, 21]. У детей на искусственном вскармливании микробиом кишечника по составу похож на микробиом кишечника взрослых (табл. 1).

- **Таблица 1.** Различия штаммов бифидобактерий у взрослых и детей первого года жизни [26–28]
- **Table 1.** Differences of bifidobacterial strains in adults and children of the first year of life [26–28]

Взрослые	Дети
<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i>	<i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>B. breve</i> <i>B. bifidum</i>
способствуют Th2-иммунному ответу и преобладают в микробиоте кишечника при ожирении	обладают противовоспалительным эффектом и способствуют формированию Th1-иммунного ответа

В США при обследовании 107 здоровых пар мать – ребенок в течение 5 лет показано, что состав микробиома кишечника младенца совпадает с микробиомом грудного молока на 27,7% и с микробиомом кожи ореолы на 10,3%. Подобная закономерность наблюдается в случае, если ребенок получает не менее 75% и более объема грудного молока в сутки. Антибактериальная терапия в случае необходимости или в профилактических целях, назначаемая беременным женщинам, приводит к увеличению количества микробов с высоким риском антибиотикорезистентности [22]. Некоторые исследования, подтверждающие это наблюдение, показывают, что антибиотики не только изменяют материнский микробиом кишечника, но и проходят через гематоплацентарный барьер [23, 24]. Полученные данные позволяют предположить, что антибактериальная терапия, проводимая матери во время беременности, может оказать негативное влияние на состав младенческого микробиома ЖКТ внутриутробно и/или постнатально – при грудном вскармливании [25].

ОСОБЕННОСТИ И РОЛЬ РАЗНООБРАЗИЯ СОСТАВА МИКРОБИОМА

Микробиота кишечника является наиболее сложной экосистемой в организме, поскольку она содержит большие бактериальные популяции, например в толстой

кишке содержится около 10^{11} – 10^{14} микроорганизмов на 1 г кишечного содержимого, 95% которых являются анаэробами [1, 29]. В первых исследованиях состава кишечной микробиоты, основанных на микробиологических наблюдениях и методах культивирования, как основные доминирующие виды выделены *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Clostridium* spp. и *Lactobacillus* spp. [30]. Позже первое метагеномное секвенирование микробиома дистальных отделов кишки у двух здоровых людей позволило увидеть микробное и геномное разнообразие и отличительные особенности субпопуляций микробиома [31]. Уже тогда авторы предположили значимое влияние микробиома на формирование неинфекционной патологии человека.

На сегодняшний день современные возможности генетического тестирования позволяют получить информацию о составе и функциональных свойствах большего числа штаммов микробов, занимающих экологические ниши организма человека. В США Национальный институт здравоохранения учредил Консорциум по проекту микробиома человека. Первой фазой в 2007 г. было изучение состава микробиома и его полное описание. Уже в 2014 г. в рамках консорциума появился интегративный проект «Микробиом человека», в задачу которого входит прояснение роли микробов, определяющих здоровье и болезни человека, с финансовой поддержкой 170 млн долларов США. Исследования микробиома человека объединяют ученых по всему миру, ведутся в Китае, Европе, России и других странах, т. к. четкое понимание взаимоотношений макро- и микроорганизмов уже сейчас позволяет оказать влияние на здоровье [1, 32].

Такие факторы, как генетика (роль наследственности в развитии ожирения доказывается разной частотой встречаемости данного заболевания в различных этнических группах и более высокой конкордантностью в развитии патологии у однояйцевых близнецов), окружающая среда, питание, образ жизни влияют на риск развития ожирения, точные механизмы этого процесса еще предстоит определить [33, 34]. Существуют убедительные доказательства наличия множества генетических механизмов, способствующих развитию ожирения. ИМТ родителей является важным предиктором детского ожирения, а семейные исследования показывают, что наследуемость фенотипов ожирения колеблется от 30 до 50% [34]. Исследования последних лет показали, что генетические факторы играют важную роль в определении содержания жира в организме, потребления и расхода энергии. Мультифакторное влияние на развитие алиментарного ожирения в популяции обсуждается всеми специалистами. Однако есть часть людей (~ 1%), у которых генетические факторы являются ведущими в развитии данной патологии. Обнаружены несколько мутаций одного гена: ген рецептора меланокортина 4, ген рецептора лептина и ген проопиомеланокортина, которые вместе могут приводить к развитию тяжелых вариантов генетически детерминированного ожирения у детей [35].

В результате исследований с применением методов секвенирования ДНК показана очевидная связь между

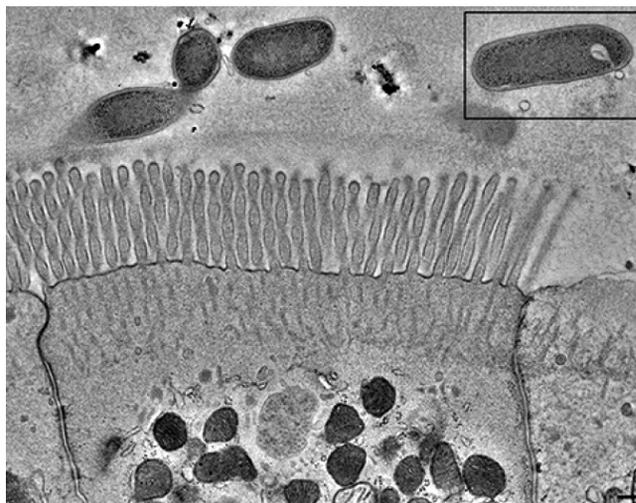
риском развития ожирения и состоянием кишечной микробиоты. Исследования на грызунах с дефицитом лептина (мыши типа *ob/ob*) продемонстрировали два наиболее распространенных бактериальных типа: *Firmicutes* (60–80%) и *Bacteroidetes* (20–40%). Ученые проанализировали микробиоту кишечника с помощью секвенирования 16S рРНК в моделях мышей и показали существенную разницу между микробиотой мышей дикого типа и гомозиготными по абберантному гену лептина *ob/ob*. В частности, у мышей *ob/ob* наблюдалось уменьшение популяции *Bacteroidetes* на 50% и пропорциональное увеличение *Firmicutes* ($p < 0,05$) [28, 36]. Таким образом, показатели соотношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes* (F/B) выше у субъектов с ожирением и часто рассматриваются как маркер ожирения в смежных исследованиях [28, 37].

Для того чтобы оценить, могут ли микробные сообщества аналогичным образом повлиять на прирост или потерю веса у людей, в нескольких исследованиях были изучены различные группы людей: с нормальной массой тела и страдающие ожирением. Результаты оказались неоднозначными, но все эксперты показали существенное снижение разнообразия и значимые отличия в соотношении отдельных видов микроорганизмов [28, 38–44]. Особенности микробиоты у полных людей объясняются не только чрезмерным потреблением продуктов с высоким калоражем, но и пристрастием к жирной и сладкой пище, что «программируется» особенностями их кишечной микробиоты [45].

Согласно результатам современных исследований микроорганизмы в кишечнике здоровых взрослых и детей можно разделить на шесть основных типов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [27, 45], среди которых *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют более 90% [47]. Результаты исследований относительно соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в кишечной микробиоте имеют противоречивые результаты. Некоторые исследования показали, что количество *Bacteroidetes* у детей, страдающих ожирением, было снижено, а *Firmicutes* – повышено [48–50], в то время как другие выявили увеличение числа и *Bacteroidetes*, и *Firmicutes* у детей с ожирением (табл. 2) [51].

Бактероиды являются облигатными анаэробами и объединяют более 10 видов (*B. acidifaciens*, *B. biacutis*, *B. distasonis*, *B. gracilis*, *B. fragilis*, *B. oris*, *B. ovatus*, *B. putredinis*, *B. pyogenes*, *B. stercoris*, *B. suis*, *B. tectus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*). В классификации бактериоидов выделяют особую группу ***Bacteroides fragilis***, включающую в себя сам вид

- Рисунок 2. *B. fragilis* на эпителии кишечника [52]
- Figure 2. *B. fragilis* on intestinal epithelium [52]



B. fragilis, а также *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* и *B. vulgatus*, все они устойчивы к пенициллину за счет продукции бета-лактамаз. ***Bacteroides*** являются факультативной флорой не только кишечника, но и мочевой системы, дыхательных путей и полости рта. Основное место обитания бактериоидов в организме человека – толстая кишка (рис. 2).

У младенцев ***Bacteroides*** появляются уже через 10 дней после рождения, достигая 10^7 – 10^8 КОЕ/г, увеличиваясь с возрастом. Функционально ***Bacteroides*** имеют антагонистическую активность в отношении шигелл, сальмонелл, некоторых видов эшерихий. Они участвуют в процессах метаболизма углеводов, белков и желчных кислот. Доказано, что длительная высококалорийная диета приводит к уменьшению количества бактериоидов и нарастанию их токсигенности. Энтеротоксигенные штаммы ***Bacteroides fragilis*** (ETBF) – это штаммы, которые секретируют 20-kDa термолабильный цинк-зависимый металлопротеазный токсин – BFT (токсин *B. fragilis*). Связь между изоформой BFT и экспрессией заболевания неизвестна, однако есть данные об ассоциации с воспалительными диарейными заболеваниями у детей старше 1 года, с ВЗК и колоректальным раком у взрослых [53]. Механизм действия BFT ясен не до конца, предполагается, что BFT связывается со специфическим рецептором эпителиальных клеток кишечника, стимулируя пути трансдукции сигнала энтероцита. Это приводит к изменению морфологии клеток, расщеплению е-кадгерина, снижению функции кишечного барьера и увеличению пролиферации эпителиальных клеток с экс-

- Таблица 2. Представители типа *Bacteroidetes*, имеющие медицинское значение

- Table 2. Representatives of the *Bacteroidetes* type with medical significance

Тип	Класс	Порядок	Семейство	Род
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>
			<i>Porphyromonadaceae</i>	<i>Porphyromonas</i>
				<i>Tannerella</i>
	<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella</i>		
<i>Flavobacteria</i>		<i>Flavobacteriales</i>	<i>Flavobacteriaceae</i>	<i>Flavobacterium</i>

прессией провоспалительных цитокинов (например, IL-8). На сегодняшний день спектр клинических заболеваний, связанных с ETBF, и влияние хронической колонизации ETBF на организм человека остаются неопределенными. Возможно, изменение количества и свойств *Bacteroides* влияет на всасывание полисахаридов и белков и формирование хронического воспаления [56]. Противоречивые результаты исследований можно объяснить различиями в этнических группах, рационе и образе жизни их участников, разных протоколах исследований [55–59].

Firmicutes является крупнейшим бактериальным классом, включающим в себя более 200 родов, в т. ч. таких, как патогены *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* serotype, а также *Lactobacillus*. *Firmicutes* – это тип бактерий, представители которого характеризуются низким содержанием пар нуклеотидов G+C (менее 50%) и строением клеточной стенки, характерным для грамположительных бактерий. Влияние *Firmicutes* на метаболические системы организма было показано в первых работах на грызунах. В частности, было отмечено, что избыточное количество *Firmicutes* пропорционально уровню ожирения у мышей [60]. Активное участие *Firmicutes* в метаболизме жирных кислот показано в модели на рыбах *Danio rerio*, метаболизм липидов у которых очень похож на метаболизм липидов у млекопитающих и других позвоночных [61]. У людей с ожирением значительно выше уровень таких представителей *Firmicutes*, как *Clostridium coccoides*, *C. leptum* и семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*), при этом содержание *Lactobacillus* ниже [62].

Пробиотики в присутствии пребиотиков обладают более выраженными метаболическими функциями, способствуют стабилизации состава кишечной микробиоты, поддержанию здоровой массы тела и контролю факторов, связанных с накоплением жира и хроническим воспалением [63].

Вопросы о моноштаммовых пробиотиках, мультиштаммовых, синбиотиках активно обсуждаются, и пока эксперты не пришли к единому мнению [64–66]. Многообещающие данные получены в последние десятилетия использования пробиотиков в комплексной терапии ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности, в т. ч. у детей [67–70]. Первые исследования относятся к 2006–2007 гг. и проведены на животных моделях. Эффекты введения в рацион разных штаммов *Lactobacillus* привели к стабилизации микробиома грызунов и нормализации веса, показателей липидного обмена. В исследованиях применялись моноштаммовые пробиотики (*L. rhamnosus* PL60 и *L. plantarum* PL62), которые показали уменьшение жирового объема в организме на 16% [71]. Применение *Bifidobacterium breve* показало нормализацию липидного обмена, в частности снижение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [72]. Мультивидовой пробиотик VSL# показал положительное влияние на нормализацию липидного обмена и снижение инсулинорезистентности [73]. Такие же результаты были получены при использовании мультиштаммового пробиотика, содержащего 4 вида бифидобактерий [74]. Однако какими бы ни были обна-

деживающими результаты на животных моделях, не все эффекты будут одинаково достоверны у человека.

Одно из значимых исследований влияния пробиотиков на липидный обмен было проведено в 2013 г. группой исследователей в Иране. Morteza Safavi с командой провели рандомизированное контролируемое исследование 70 детей и подростков в возрасте 6–18 лет. Критерием отбора явился высокий ИМТ (превышающий 85-й процентиль). Участники были случайным образом разделены на две группы, одна из которых получала симбиотик в течение 8 нед., вторая – плацебо. В конце исследования учитывались не только клинические показатели: ИМТ и окружность талии, но и показатели липидного обмена. В группе детей и подростков, получавшей симбиотик в течение 8 нед., отмечено статистически достоверное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови, холестерина и липопротеидов общей и низкой плотности, снижение ИМТ и окружности талии по сравнению с группой плацебо [67]. Еще одно проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено у 38 пациентов с высоким ИМТ и нарушением липидного обмена старше 18 лет. В комплексном лечении использован симбиотик, содержащий 7 видов *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus bulgaricus*), пребиотики (250 мг фруктоолигосахарида) и стеарат магния (источник: минеральный и растительный) в капсуле из гидроксипропилметилцеллюлозы. Пациенты обеих групп использовали национальные рекомендации Североамериканских институтов по заболеванию сердца и ожирению (National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity) относительно диеты и образа жизни. В комплекс включены умеренные физические нагрузки и общее снижение калорийности от 500 до 1000 ккал по сравнению с привычным рационом. Обработанные результаты после 28 нед. приема синбиотика Protexin показали значительное улучшение показателей инсулинорезистентности и триглицеридов, уровней холестерина и ЛПНП [71]. По мнению авторов, уменьшение инсулинорезистентности связано с непосредственным влиянием синбиотика на модификацию кишечного микробиома, что приводит к уменьшению содержания провоспалительных цитокинов и снижению выраженности воспаления [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно прийти к выводу, что нормализация состава микробиоты кишечника у пациентов с ожирением путем приема пробиотических препаратов может привести к снижению массы тела, а также к улучшению показателей биохимического анализа крови (показателей инсулинорезистентности и триглицеридов, уровней холестерина и ЛПНП). Однако в связи с противоречивыми результатами некоторых исследований вопрос о возможности проведения терапии ожирения путем приема пробиотиков остается открытым. Поэтому необ-

ходимо более детальное изучение этого вопроса путем проведения дальнейших исследований с использованием стандартизированных технологий секвенирования следующего поколения на предмет реальной связи состава кишечной микробиоты с конкретными фенотипами, связанными с ожирением. Кроме того, необходимо выявить сложное взаимодействие кишечных бактерий с хозяином, а также возможное влияние таких переменных, как диета, возраст, пол или физическая активность.

На нашей кафедре педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ начато первое в России исследование состояния микробиоты кишечника у детей с ожирением методом секвенирования 16S рРНК и оценка влияния на нее мультипробиотика. Цель данного исследования – оптимизация лечения детей с ожирением путем приема мультипробиотика, содержащего 14 штаммов живых пробиотических бактерий. Данное исследование является проспективным контролируемым

клиническим. В ходе исследования планируется провести сравнительную оценку микробного разнообразия кишечника детей с ожирением и здоровых детей, а также оценить состояние липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП), индекс инсулинорезистентности (НОМА) и влияние пробиотиков на эти показатели. В результате исследования планируется получение достоверных научных данных о состоянии микробиоты кишечника у детей с ожирением, а также научно обоснованных разработок по оптимизации коррекции ожирения и состояния липидного спектра крови и индекса инсулинорезистентности у детей с использованием мультипробиотика, содержащего 14 штаммов живых пробиотических бактерий. По результатам исследования будет разработан и научно обоснован план коррекции ожирения у детей с использованием пробиотиков. 

Поступила / Received 03.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2020

Принята в печать / Accepted 21.06.2020

Список литературы

- Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690.
- Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Котайш Г.А. *Ожирение, диабет, беременность. Версии и контрверсии, клинические практики и перспективы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 32 с.
- Chaput J.P., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(5):752–756. doi: 10.1038/ijo.2011.110.
- Zemel M.B., Thompson W., Milstead A., Morris K., Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res*. 2004;12(4):582–590. doi: 10.1038/oby.2004.67.
- Chaput J.P., Leblanc C., Perusse L., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Risk factors for adult overweight and obesity in the quebec family study: Have we been barking up the wrong tree? *Obesity*. 2009;17(10):1964–1970. doi: 10.1038/oby.2009.116.
- Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I., Van Noten C., Hens N., Vael C. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog*. 2013;5(1):10. doi: 10.1186/1757-4749-5-10.
- Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health*. 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
- Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell*. 2017;171(7):1481–1493. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.024.
- Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48(1):8–12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x.
- Mueller N.T., Whyatt R., Hoepner L., Oberfield S., Dominguez-Bello M.G., Widen E.M. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):665–670. doi: 10.1038/ijo.2014.180.
- Masukume G., Khashan A.S., Morton S.M.B., Baker P.N., Kenny L.C., McCarthy F.P. Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0223856. doi: 10.1371/journal.pone.0223856.
- Ahlqvist V.H., Persson M., Magnusson C., Berglund D. Elective and non-elective cesarean section and obesity among young adult male offspring: A Swedish population-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2019;16(12):e1002996. doi: 10.1371/journal.pmed.1002996.
- Yatsunenko N., Rey F. E., Manary M. J., Trehan I., Dominguez-Bello M. G., Contreras M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053.
- Лазарева О.А., Лущик М.В. Влияние вида вскармливания на состояние здоровья детей. *Международный студенческий научный вестник*. 2016;4(9):154–155. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26245851>.
- Ortega-Garcia J.A., Kloosterman N., Alvarez L., Tobarrá-Sanchez E., Carceles-Alvarez A., Pastor-Valero R. et al. Full breastfeeding and obesity in children: A prospective study from birth to 6 years. *Child Obes*. 2018;14(5):327–337. doi: 10.1089/chi.2017.0335.
- Triantis V., Bode L., Van Neerven R.J.J. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front. Pediatr*. 2018;2(6):190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
- Gómez-Gallego C., Morales J., Monleón D., du Toit E., Kumar H., Linderborg K., et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients*. 2018;10(10):1355. doi: 10.3390/nu10101355.
- Solis G., de Los Reyes-Gavilan C.G., Fernández N., Margolles A., Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307–310. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.
- Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: A source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007;92(1):64–66. doi: 10.1159/000100088.
- Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH) *Anaerobe*. 2011;17(6):478–482. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
- Mohammadkhan A.I., Simpson E.B., Patterson S.G., Ferguson J.F. Development of the gut microbiome in children, and lifetime implications for obesity and cardiometabolic disease. *Children*. 2018;5(12):160. doi: 10.3390/children5120160.
- Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra Ch., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun*. 2018;9(1):1–11. doi: 10.1038/s41467-018-06393-w.
- Stokholm J., Schjørring S., Eskildsen C.E., Pedersen L., Bischoff A.L., Følsgaard N. et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(7):629–635. doi: 10.1111/1469-0691.12411.
- Pacifici G. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(2):57–63. doi: 10.5414/cpp44057.
- Mathew J.L. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgrad Med J*. 2004;80(942):196–200. doi: 10.1136/pgmj.2003.011973.
- Печуров Д.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Тяжева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):377–381. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
- Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C. A., Knight R. D., Gordon J. I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
- Preveden T., Scarpellini E., Milić N., Luzzo F., Abenavoli L. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):813–819. doi: 10.1080/17474124.2017.1343663.
- Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol*. 1974;27(5):961–979. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4598229>.
- Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
- Kolde R., Franzosa E.A., Rahnavard G., Hall A.B., Vlamakis H., Stevens C. et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome Med*. 2018;10(1):6. doi: 10.1186/s13073-018-0515-8.
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В., О कोरोков П.Л., Богова Е.А., Нагаева Е.В. и др. *Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков*. 2020. 58 с. Режим доступа: https://www.endocentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/ozhirenije_27.03.2020.pdf.
- Pérusse L., Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *Ann Med*. 1999;31(1):19–25. doi: 10.1080/07853890.1999.11904395.

35. Speiser PW, Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A. et al. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871–1887. doi: 10.1210/jc.2004-1389.
36. Turnbaugh PJ, Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
37. Finucane M.M., Sharpston T.J., Laurent T.J., Pollard K.S. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One.* 2014;9(1):e84689. doi: 10.1371/journal.pone.0084689.
38. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A., Kudrna D., Braidotti M., Yu Y. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2365–2370. doi: 10.1073/pnas.0812600106.
39. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):894–899. doi: 10.1093/ajcn/88.4.894.
40. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534–538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
41. Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., Flint H.J. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes.* 2008;32(11):1720–1724. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
42. Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А. Ожирение и кишечная микробиота. *Медицинский совет.* 2017;(19):139–140. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-139-141.
43. Armougom F., Henry M., Vialettes B., Raccach D., Raouf D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One.* 2009;4(9):e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125.
44. Slattery J., MacFabe D.F., Frye R.E. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;9:91–107. doi: 10.4137/CMed.S38338.
45. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63:1513–1521. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
46. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220–230. doi: 10.1038/nature11550.
47. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V.D., Sokol H., Dore J. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology.* 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
48. Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B., Wolever T.M. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1525–1531. doi: 10.1038/ijo.2014.46.
49. Turnbaugh PJ, Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3(4):213–23. doi: 10.1016/j.chom.2008.02.015.
50. Patrone V., Vajana E., Minuti A., Callegari M.L., Federico A., Loguercio C. et al. Postoperative changes in fecal bacterial communities and fermentation products in obese patients undergoing bilio-intestinal bypass. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7(200):1–10. doi: 10.3389/fmicb.2016.00200.
51. Abdallah Ismail N., Ragab S.H., Abd Elbaky A., Shoeib A.R., Alhosary Y., Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci.* 2011;7(3):501–507. doi: 10.5114/aoms.2011.23418.
52. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., Kwon A.H.K., Vasconcelos A.C., Cunha L.D. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science.* 2016;352(6289):1116–1120. doi: 10.1126/science.aad9948.
53. Sears C.L. Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis: A Rogue Among Symbiotes. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):349–369. doi: 10.1128/CMR.00053-08.
54. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S., Marques T.M., O'Sullivan O., Fouhy F. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010;59(12):1635–1642. doi: 10.1136/gut.2010.215665.
55. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
56. Zhang J., Zheng Y., Guo Z., Qiao J., Gesudu Q., Sun Z. et al. The diversity of intestinal microbiota of Mongolians living in Inner Mongolia, China. *Benef Microbes.* 2013;4(4):319–328. doi: 10.3920/BM2013.0028.
57. Matsuyama M., Morrison M., Cao K.L., Pruill S., Davies P.S.W., Wall C. et al. Dietary intake influences gut microbiota development of healthy Australian children from the age of one to two years. *Scientific Reports.* 2019;9(1):12476. doi: 10.1038/s41598-019-48658-4.
58. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
59. Bai J., Hu Y., Bruner D.W. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7–18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr Obes.* 2019;14(4):e12480. doi: 10.1111/ijpo.12480.
60. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(44):5718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
61. Semova I., Carten J.D., Stombaugh J., Mackey L.C., Knight R., Farber S.A., Rawls J.F. Microbiota Regulate Intestinal Absorption and Metabolism of Fatty Acids in the Zebrafish. *Cell Host Microbe.* 2012;12(3):277–288. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.003.
62. Sun J., Qiao Y., Qi C., Jiang W., Xiao H., Shi Y., Le G.W. High-fat-diet-induced obesity is associated with decreased anti-inflammatory Lactobacillus reuteri sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches. *Nutrition.* 2016;32(2):265–272. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.020.
63. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood obesity: a role for gut microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
64. Cerdo T., Garcia-Santos J.A., Bermudez M.G., Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019;11(3):635. doi: 10.3390/nu11030635.
65. Parekh P.J., Oldfield E.C. IV, Lamba A., David A. The Role of Gut Microflora in Obesity-Does the Data Provide an Option for Intervention? In: *Anti-Obesity Drug Discovery and Development.* Bentham Science Publishers: Oak Park, IL, USA; 2017. Vol. 3, pp. 204–227. Available at: https://www.researchgate.net/publication/326825463_The_Role_of_Gut_Microflora_in_Obesity_-_Does_the_Data_Provide_an_Option_for_Intervention.
66. Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J. Probiotics and prebiotics: What are they and what can they do for us? In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology.* John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA; 2016. pp. 467–478. doi: 10.1002/9781118982907.ch30.
67. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M. The Effects of Synbiotic Supplementation on Some Cardio-Metabolic Risk Factors in Overweight and Obese Children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):687–693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224.
68. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013;4(5):531–537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733183>.
69. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhan M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. Synbiotic Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):535–542. doi: 10.3945/ajcn.113.068890.
70. Eslamparast T., Zamani F., Hekmatdoost A., Sharafkhan M., Eghtesad S., Malekzadeh R., Poustchi H. Effects of Synbiotic Supplementation on Insulin Resistance in Subjects With the Metabolic Syndrome: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Br J Nutr.* 2014;112(3):438–445. doi: 10.1017/S0007114514000919.
71. Lee K., Paek K., Lee H.Y., Park J.H., Lee Y. Antibesity effect of trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid-producing Lactobacillus plantarum PL62 on diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol.* 2007;103(4):1140–1146. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03336.x.
72. Kondo S., Xiao J.Z., Satoh T., Odamaki T., Takahashi S., Sugahara H. et al. Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(8):1656–1661. doi: 10.1271/bbb.100267.
73. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol.* 2008;49(5):821–830. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.025.
74. Yin Y.N., Yu Q.F., Fu N., Liu X.W., Lu F.G. Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol.* 2010;16(27):3394–3401. doi: 10.3748/wjg.v16.i27.3394.
75. Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O.M., De Maria S., Carteni M., Nardone G. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(6):471–476. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.007.

References

1. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C., Boccuto L., Salehi B., Sharifi-Rad J. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients.* 2019;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690.
2. Radzinskiy V.E., Botasheva T.L., Kotaysh G.A. *Obesity, diabetes, pregnancy. Versions and controversies, clinical practices and prospects.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 32 p. (In Russ.)
3. Chaput J.P., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(5):752–756. doi: 10.1038/ijo.2011.110.
4. Zemel M.B., Thompson W., Milstead A., Morris K., Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* 2004;12(4):582–590. doi: 10.1038/oby.2004.67.
5. Chaput J.P., Leblanc C., Perusse L., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Risk factors for adult overweight and obesity in the quebec family study: Have we been barking up the wrong tree? *Obesity.* 2009;17(10):1964–1970. doi: 10.1038/oby.2009.116.
6. Bervoets L., Van Hoorenbeek K., Kortleven I., Van Noten C., Hens N., Vael C. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and

- lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog.* 2013;5(1):10. doi: 10.1186/1757-4749-5-10.
7. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
 8. Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell.* 2017;171(7):1481–1493. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.024.
 9. Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48(1):8–12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x.
 10. Mueller N.T., Whyatt R., Hoepner L., Oberfield S., Dominguez-Bello M.G., Widen E.M. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):665–670. doi: 10.1038/ijo.2014.180.
 11. Masukume G., Khashan A.S., Morton S.M.B., Baker P.N., Kenny L.C., McCarthy F.P. Cesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. *PLoS ONE.* 2019;14(10):e0223856. doi: 10.1371/journal.pone.0223856.
 12. Ahlqvist V.H., Persson M., Magnusson C., Berglind D. Elective and nonelective cesarean section and obesity among young adult male offspring: A Swedish population-based cohort study. *PLoS Medicine.* 2019;16(12):e1002996. doi: 10.1371/journal.pmed.1002996.
 13. Yatsunenko N., Rey F. E., Manary M. J., Trehan I., Dominguez-Bello M. G., Contreras M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053.
 14. Lazareva O.A., Lushchik M.V. Effect of the type of feeding on the health condition of children. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International student research bulletin.* 2016;4(9):154–155. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26245851>.
 15. Ortega-Garcia J.A., Kloosterman N., Alvarez L., Tobarra-Sanchez E., Carceles-Alvarez A., Pastor-Valero R. et al. Full breastfeeding and obesity in children: A prospective study from birth to 6 years. *Child Obes.* 2018;14(5):327–337. doi: 10.1089/chi.2017.0335.
 16. Triantis V., Bode L., Van Neerven R.J.J. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front. Pediatr.* 2018;2(6):190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
 17. Gómez-Gallego C., Morales J., Monleón D., du Toit E., Kumar H., Lindenberg K., et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients.* 2018;10(10):1355. doi: 10.3390/nu10101355.
 18. Solís G., de Los Reyes-Gavilan C.G., Fernández N., Margolles A., Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe.* 2010;16(3):307–310. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.
 19. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: A source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology.* 2007;92(1):64–66. doi: 10.1159/000100088.
 20. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011;17(6):478–482. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
 21. Mohammadkhal A.I., Simpson E.B., Patterson S.G., Ferguson J.F. Development of the gut microbiome in children, and lifetime implications for obesity and cardiometabolic disease. *Children.* 2018;5(12):160. doi: 10.3390/children5120160.
 22. Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra Ch., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat Commun.* 2018;9(1):1–11. doi: 10.1038/s41467-018-06393-w.
 23. Stokholm J., Schjørring S., Eskildsen C.E., Pedersen L., Bischoff A.L., Følsgaard N. et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(7):629–635. doi: 10.1111/1469-0691.12411.
 24. Ici G. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(2):57–63. doi: 10.5414/cpp44057.
 25. Mathew J.L. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgrad Med J.* 2004;80(942):196–200. doi: 10.1136/pgmj.2003.011973.
 26. Pechkurov D.V., Turti T.V., Belyaeva I.A., Tjazheva A.A. Intestinal Microflora in Children: from Formation Disturbances Prophylaxis to Preventing Non-Infectious Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2016;13(4):377–381. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i4.1611.
 27. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
 28. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(31):11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
 29. Preveden T., Scarpellini E., Milić N., Luzzo F., Abenavoli L. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):813–819. doi: 10.1080/17474124.2017.1343663.
 30. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol.* 1974;27(5):961–979. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4598229>.
 31. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
 32. Kolde R., Franzosa E.A., Rahnnavard G., Hall A.B., Vlamakis H., Stevens C. et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome Med.* 2018;10(4):6. doi: 10.1186/s13073-018-0515-8.
 33. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Bogova E.A., Nagayeva E.V. et al. *Diagnostics and treatment of obesity in children and adolescents*; 2020. 58 p. Available at: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/specialites/science/clinic-recomendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf.
 34. Pérusse L., Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *Ann Med.* 1999;31(1):19–25. doi: 10.1080/07853890.1999.11904395.
 35. Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A. et al. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871–1887. doi: 10.1210/jc.2004-1389.
 36. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
 37. Finucane M.M., Sharpton T.J., Laurent T.J., Pollard K.S. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One.* 2014;9(1):e84689. doi: 10.1371/journal.pone.0084689.
 38. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A., Kudrna D., Braidotti M., Yu Y. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2365–2370. doi: 10.1073/pnas.0812600106.
 39. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):894–899. doi: 10.1093/ajcn/88.4.894.
 40. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534–538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
 41. Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., Flint H.J. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes.* 2008;32(11):1720–1724. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
 42. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Dmitrieva Y.A. Obesity and intestinal microbiota. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;19(1):139–140. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-139-141.
 43. Armougou F., Henry M., Vialettes B., Raccach D., Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One.* 2009;4(9):e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125.
 44. Slattery J., MacFabe D.F., Frye R.E. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;9:91–107. doi: 10.4137/CMPE.S38338.
 45. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63:1513–1521. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
 46. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220–230. doi: 10.1038/nature11550.
 47. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V.D., Sokol H., Dore J. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology.* 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
 48. Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B., Wolever T.M. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1525–1531. doi: 10.1038/ijo.2014.46.
 49. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3(4):213–223. doi: 10.1016/j.chom.2008.02.015.
 50. Patrone V., Vajana E., Minuti A., Callegari M.L., Federico A., Loguercio C. et al. Postoperative changes in fecal bacterial communities and fermentation products in obese patients undergoing bilio-intestinal bypass. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7(200):1–10. doi: 10.3389/fmicb.2016.00200.
 51. Abdallah Ismail N., Ragab S.H., Abd Elbaky A., Shobeib A.R., Alhosary Y., Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci.* 2011;7(3):501–507. doi: 10.5114/aoms.2011.23418.
 52. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., Kwon A.H.K., Vasconcelos A.C., Cunha L.D. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science.* 2016;352(6289):1116–1120. doi: 10.1126/science.aad9948.
 53. Sears C.L. Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis: A Rogue Among Symbiotes. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):349–369. doi: 10.1128/CMR.00053-08.
 54. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S., Marques T.M., O'Sullivan O., Fouhy F. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010;59(12):1635–1642. doi: 10.1136/gut.2010.215665.
 55. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
 56. Zhang J., Zheng Y., Guo Z., Qiao J., Gesudu Q., Sun Z. et al. The diversity of intestinal microbiota of Mongolians living in Inner Mongolia, China. *Benef Microbes.* 2013;4(4):319–328. doi: 10.3920/BM2013.0028.
 57. Matsuyama M., Morrison M., Cao K.L., Pruitt S., Davies P.S.W., Wall C. et al. Dietary intake influences gut microbiota development of healthy Australian children from the age of one to two years. *Scientific Reports.* 2019;9(1):12476. doi: 10.1038/s41598-019-48658-4.
 58. Wu G.D., Chen J., Hoffmann K., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105–108. doi: 10.1126/science.1208344.

59. Bai J., Hu Y., Bruner D.W. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr. Obes.* 2019;14(4):e12480. doi: 10.1111/ijpo.12480.
60. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(44):5718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
61. Semova I., Carten J.D., Stombaugh J., Mackey L.C., Knight R., Farber S.A., Rawls J.F. Microbiota Regulate Intestinal Absorption and Metabolism of Fatty Acids in the Zebrafish. *Cell Host Microbe.* 2012;12(3):277–288. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.003.
62. Sun J., Qiao Y., Qi C., Jiang W., Xiao H., Shi Y., Le G.W. High-fat-diet-induced obesity is associated with decreased antiinflammatory Lactobacillus reuteri sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches. *Nutrition.* 2016;32(2):265–272. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.020.
63. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood obesity: a role for gut microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
64. Cerdó T., García-Santos J.A., Bermúdez M.G., Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019;11(3):635. doi: 10.3390/nu11030635.
65. Parekh P.J., Oldfield E.C. IV, Lamba A., David A. The Role of Gut Microflora in Obesity—Does the Data Provide an Option for Intervention? In: *Anti-Obesity Drug Discovery and Development.* Bentham Science Publishers: Oak Park, IL, USA; 2017. Vol. 3, pp. 204–227. Available at: https://www.researchgate.net/publication/326825463_The_Role_of_Gut_Microflora_in_Obesity_-_Does_the_Data_Provide_an_Option_for_Intervention.
66. Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J. Probiotics and prebiotics: What are they and what can they do for us? In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology.* John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA; 2016. pp. 467–478. doi: 10.1002/9781118982907.ch30.
67. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M. The Effects of Synbiotic Supplementation on Some Cardio-Metabolic Risk Factors in Overweight and Obese Children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):687–693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224.
68. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013;4(5):531–537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733183>.
69. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhan M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. Synbiotic Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):535–542. doi: 10.3945/ajcn.113.068890.
70. Eslamparast T., Zamani F., Hekmatdoost A., Sharafkhan M., Eghtesad S., Malekzadeh R., Poustchi H. Effects of Synbiotic Supplementation on Insulin Resistance in Subjects With the Metabolic Syndrome: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Br J Nutr.* 2014;112(3):438–445. doi: 10.1017/S0007114514000919.
71. Lee K., Paek K., Lee H.Y., Park J.H., Lee Y. Antiobesity effect of trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid-producing Lactobacillus plantarum PL62 on diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol.* 2007;103(4):1140–1146. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03336.x.
72. Kondo S., Xiao J.Z., Satoh T., Odamaki T., Takahashi S., Sugahara H. et al. Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(8):1656–1661. doi: 10.1271/bbb.100267.
73. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol.* 2008;49(5):821–830. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.025.
74. Yin Y.N., Yu Q.F., Fu N., Liu X.W., Lu F.G. Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol.* 2010;16(27):3394–3401. doi: 10.3748/wjg.v16.i27.3394.
75. Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O.M., De Maria S., Carteni M., Nardone G. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(6):471–476. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.007.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: 79166020368@yandex.ru

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

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением педиатрии № 2, 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 katrinscor@mail.ru

Айсанова Марьят Романовна, аспирантка кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail maryat@inbox.ru

Бочарова Татьяна Ивановна, врач отделения педиатрии № 2, 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 dr.bocharova@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Honoured Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. of Sci. (Med.), head of the Department of Pediatrics No. 2, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail katrinscor@mail.ru

Maryat R. Aysanova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail maryat@inbox.ru

Tatyana I. Bocharova, physician of the Department of Pediatrics No. 2, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail dr.bocharova@yandex.ru

Возможности применения комбинированного антибактериального препарата амоксициллина/клавуланата у детей

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Д.Д. Ермакова¹, ORCID: 0000-0002-9562-0864

С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

И.А. Комиссаренко³, ORCID: 0000-0001-5621-2721

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

А.К. Стародубцев¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Т.В. Марин¹, ORCID: 0000-0002-8974-4457

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Впервые комбинация полусинтетического антибиотика амоксициллина/клавуланата появилась на фармацевтическом рынке в 1977 г. и до сих пор с успехом применяется для лечения инфекций различной локализации и этиологии как у взрослых, так и у детей. Присоединение к амоксициллину молекулы клавулановой кислоты позволило эффективно бороться с микроорганизмами, механизм резистентности которых к бета-лактамам состоит в продукции специфических бактериальных ферментов – бета-лактамаз. Несмотря на глобальную проблему антибиотикорезистентности, амоксициллин/клавуланат до сих пор сохраняет активность в отношении возбудителей инфекций у детей. Высокий уровень чувствительности основного респираторного патогена *St. pneumoniae* к амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой сохраняется более 40 лет. По результатам многоцентрового исследования антимикробной резистентности пневмококков, гемофила, группы А стрептококков, моракселл (ПеГАС) I–III, эффективность амоксициллина/клавуланата в отношении пневмококка на территории РФ незначительно снизилась: со 100 до 99,6% в период с 1993 по 2009 г. В систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2019 г., чувствительность гемофильной палочки и моракселлы к амоксициллину/клавуланату при лечении острого среднего отита составляла 98%. В статье описан механизм действия ингибитора бета-лактамаз – клавулановой кислоты, обоснован приоритет применения антибиотиков в форме суспензии в педиатрии, приведен спектр активности комбинированного препарата амоксициллина/клавуланата на основании результатов клинических исследований и метаанализов, рассмотрены возможности его применения в клинической практике у детей.

Ключевые слова: амоксициллин, клавуланат, клавулановая кислота, инфекции лор-органов, укусы животных, укусы человека, инфекции мочевыводящих путей

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ермакова Д.Д., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К., Марин Т.В. Возможности применения комбинированного антибактериального препарата амоксициллина/клавуланата у детей. *Медицинский совет.* 2020;(10):144–150. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-144-150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of combination antimicrobial drug amoxicillin/clavulanate in children

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Daria D. Ermakova¹, ORCID: 0000-0002-9562-0864

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko³, ORCID: 0000-0001-5621-2721

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Tatiana V. Marin¹, ORCID: 0000-0002-8974-4457

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center of Expertise of Medical Devices; Bldg. 2, 8, Petrovskiy boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Combination of amoxicillin/clavulanate firstly occurred on a pharmacological market in 1977 and it is still has been used successfully for treatment of infections in children and adults. Clavulanic acid provides an opportunity to fight microorganisms that pro-

duce specific enzymes – beta-lactamases. Despite the global antibiotic resistance problem, amoxicillin/clavulanate is still active against different infections in children. The level of susceptibility to amoxicillin/clavulanate of *St. pneumonia* is high for a period of 40 years. Based on the multicenter study of the antimicrobial resistance of pneumococci, haemophilus, group A streptococci, moraxella PeGAS I-III findings, susceptibility to amoxicillin/clavulanate of *St. Pneumoniae* in Russian Federation has been changed slightly from 100% to 99.6% over a period of 1993 – 2009 y. The systematic review with meta-analysis published in 2019 showed that the sensitivity of hemophilic bacillus and moraxella to amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media accounted for 98% each. The article presents data on clavulanic acid action mechanism, spectrum of amoxicillin/clavulanate activity on the ground of clinical trials and meta-analyses, priority of suspension usage in pediatric practice is explained. Possibilities of using in pediatric practice were also viewed.

Keywords: amoxicillin, clavulanate, clavulanic acid, ENT-organs infections, animal bites, human bites, urinary tract infections

For citation: Drozdov V.N., Ermakova D.D., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K., Marin T.V. Therapeutic potential of combination antimicrobial drug amoxycillin/clavulanate in children. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(10):144–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-144-150.

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

ВВЕДЕНИЕ

История применения ингибиторзащищенного пенициллина (амоксициллин/клавуланат) в клинической практике насчитывает более 40 лет. За это время был накоплен значительный опыт применения препарата как у взрослых, так и у детей. Большинство исследований посвящены применению комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты при лечении инфекций верхних дыхательных путей в педиатрической практике, однако, несмотря на многолетний опыт использования, у практикующего врача до сих пор остается масса вопросов относительно необходимости продолжительности антибактериальной терапии, предпочтительной формы лекарственного средства, а также места комбинации в лечении инфекций различной локализации у детей. Кроме того, ситуация с устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам стремительно меняется, в связи с чем каждому практикующему врачу необходимо регулярно актуализировать имеющиеся знания.

КОМБИНИРОВАННЫЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

Препарат амоксициллин/клавуланат – это комбинация полусинтетического антибиотика из группы пенициллинов (амоксициллин) и ингибитора бета-лактамаз (клавулановая кислота). Амоксициллин обладает бактерицидным действием за счет нарушения синтеза клеточной стенки бактерий. Спектр активности амоксициллина включает в себя преимущественно грамположительную флору: аэробную (различные виды стрептококков, *Arcanobacter sp.*, *C. diphtheriae*, *L. Monocytogenes*) и некоторых представителей анаэробной флоры (*Actinomyces sp.*, *Clostridium sp.*, кроме *Cl. difficile*, *Propionibacterium Acnes*, *Peptoniphilus sp.*). Возможности амоксициллина при борьбе с грамотрицательными возбудителями ограничены активностью в отношении некоторых видов боррелий, *N.meningitidis*. Клавулановая кислота в составе комбинированного препарата расширяет спектр активности амоксициллина на микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы. В результате этого препарат амоксициллин/клавуланат, помимо возбудителей, чувствительных к

незащищенному амоксициллину, проявляет активность в отношении гораздо более широкого спектра как грамположительных (*St. aureus*, *St. saprophyticus*), так и грамотрицательных возбудителей (*Klebsiella sp.*, *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Capnocytophagia*, *P. multocida*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*) [1].

Впервые молекула клавуланата была получена в начале 70-х гг. XX в. из культуры *Streptomyces clavuligerus* [2]. В настоящее время клавулановая кислота в виде калиевой соли используется в России в комбинации с амоксициллином для лечения инфекций, вызванных возбудителями, основной механизм устойчивости которых к бета-лактамам антибиотикам состоит в продукции бета-лактамаз. Несмотря на внедрение в клиническую практику с 1970-х гг. других различных ингибиторов бета-лактамаз (*табл.*), применение клавулановой кислоты по-прежнему остается актуальным.

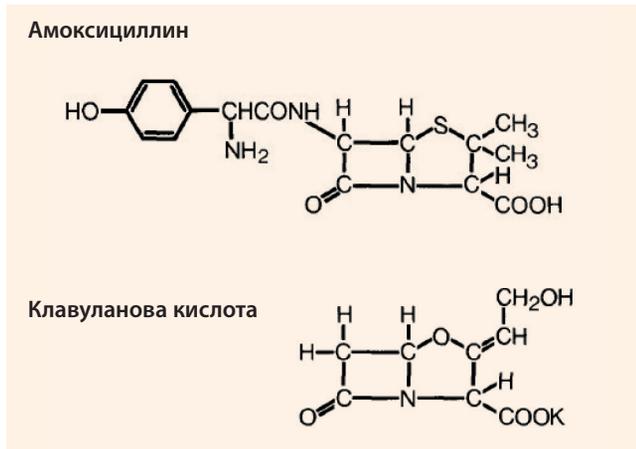
● **Таблица.** Ингибиторы бета-лактамаз

● **Table.** Betalactamase inhibitors

Бета-лактаманная структура	Диазобициклооктаны	Производные бороновой кислоты	Ингибиторы металло-бета-лактамаз
Клавуланат Сульбактам Тазобактам	Авибактам Релебактам	Ваборбактам	Бистиазолидины [3] L-каптоприл [4] Дериваты малеиновой кислоты (ME1071) [5]

У большинства бактерий основная часть бета-лактамаз продуцируется на внутренней поверхности клеточной стенки, где также локализованы пенициллин-связывающие белки, катализирующие процесс синтеза пептидогликана. После диффузии амоксициллина через клеточную стенку бета-лактамаз-продуцирующего микроорганизма не удастся достичь необходимой для ингибирования процесса транспептидирования и лизиса бактериальной клетки концентрации. Клавулановая кислота имеет схожее строение с молекулой б-аминопенициллиновой кислоты – сложного гетероциклического соединения, состоящего из тиазолидинового и бета-лактаманного колец и являющегося основой молекулы амоксициллина (*рис.*). За счет взаимодействия клавуланата с молекулами бета-лак-

- **Рисунок.** Сравнение строения молекулы амоксициллина и клавулановой кислоты
- **Figure.** Comparison of the molecular composition of amoxicillin and clavulanic acid



тамаз, продуцируемыми бактериями, концентрация амоксициллина снижается в меньшей степени, чем при использовании без ингибитора, что обуславливает большую эффективность бактерицидного действия антибиотика [6].

РОЛЬ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА В ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Правильный расчет необходимой дозы антибиотика, в том числе комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, в педиатрической практике составляет серьезную проблему. Недостаточное количество препарата приводит к неэффективности терапии и последующей вынужденной смене антибиотика, а превышение необходимого количества – к развитию побочных реакций и токсических эффектов. Экспертами ВОЗ неправильный режим дозирования называется одной из значимых причин развития антибиотикорезистентности микроорганизмов. Общепринятым методом расчета дозы ЛС у детей является расчет на килограмм массы тела. При использовании таблеток, покрытых пленочной оболочкой, возникает необходимость делить таблетку на части для приема рассчитанного количества препарата, что неизбежно приводит к нарушению режима дозирования антибиотика. Проблемы также возникают и при приеме диспергируемых таблеток: количество действующих веществ в них фиксировано, и для точного дозирования препарата родители вынуждены растворять таблетку в строго определенном объеме воды, а затем каким-либо образом отмерять с точностью до миллилитра необходимый объем раствора. В Российской Федерации препарат амоксициллин/клавуланат представлен несколькими лекарственными формами для применения у детей, наиболее оптимальной из которых в педиатрической практике является суспензия, поскольку при ее применении удается достичь максимальной точности дозирования. Кроме того, неоспоримым преимуществом суспензии является возможность ее применения у детей с рождения.

МЕСТО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

При выборе начального препарата для эмпирической терапии бактериальной инфекции любой локализации необходимо в первую очередь исходить из этиологической структуры заболевания, данных об антибиотикорезистентности возбудителей, а также наличия факторов риска инфицирования резистентными штаммами микроорганизмов.

Инфекции ЛОР-органов

Комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат обладает выраженной активностью против типичных «респираторных патогенов» [1]. Данная комбинация рекомендована к использованию для лечения инфекций органов дыхания и лор-органов Национальной медицинской организацией оториноларингологов, педиатрическим респираторным обществом, а также сообществами специалистов других стран¹ [7, 8]. Наибольшее значение в развитие респираторных инфекций в амбулаторной практике вносит *St. pneumoniae* [9, 10]. По результатам одного из исследований, чувствительность *St. pneumoniae* к комбинации амоксициллина и клавуланата в России составляет 95% [11]. Кроме того, проведенные исследования ПеГАС I–III показали, что в период с 1999 по 2009 г. чувствительность пневмококка снизилась со 100 до 99,6% [12–14], что говорит о медленном темпе развития антибиотикорезистентности *St. pneumoniae* к ингибиторозащищенному амоксициллину. Сам по себе пневмококк не способен к продукции бета-лактамаз, механизм его резистентности состоит в модификации пенициллинсвязывающего белка клеточной стенки, именно поэтому в первую очередь назначается незащищенный амоксициллин. Однако необходимо помнить о наличии таких ко-возбудителей, как *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые, в свою очередь, активно продуцируют бета-лактамазы, тем самым инактивируя бактерицидное действие незащищенного амоксициллина. Из результатов одного из исследований можно сделать вывод, что среди детей в возрастной категории от 1 года до 3 лет бессимптомными носителями гемофильной палочки либо моракселлы в сочетании с другими микроорганизмами либо одиночно являются 72,6% детей [15]. Моракселла не способна вызывать какое-либо самостоятельное заболевание, однако в сочетании с пневмококком или бета-гемолитическим стрептококком группы А формируется устойчивая к действию незащищенных бета-лактамов инфекция. Клавулановая кислота, входящая в состав комбинации амоксициллина/клавуланата, защищает амоксициллин от разрушения бета-лактамазами, продуцируемыми гемофильной палочкой и моракселлой. Эти микроорганизмы

¹ Клинические рекомендации «Острый синусит». 2016. Режим доступа: <http://www.nmao.ru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>; Клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит». 2016. Режим доступа: <http://www.nmao.ru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>; Клинические рекомендации «Отит средний острый». 2016. Режим доступа: <http://www.nmao.ru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>.

сохраняют 100%-ю чувствительность к амоксициллину/клавуланату в европейских странах [15]. Чувствительность *H. Influenzae* к защищенному клавулановой кислотой амоксициллину в России, по результатам международно-проспективного исследования, также составляет 100% [16]. В систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2019 г., чувствительность гемофильной палочки и моракселлы к амоксициллину/клавуланату при лечении острого среднего отита составляла 98% [17]. Терапию инфекций дыхательных путей и лор-органов амоксициллином/клавуланатом следует начинать при неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течение 2–3 дней, а также при наличии у ребенка факторов риска лекарственно устойчивой флоры, таких как:

- прием антибиотиков в течение 3 предшествующих месяцев;
- посещение ребенком детского сада, иного детского дошкольного учреждения;
- контакт с детьми, посещающими ДДУ;
- госпитализация в течение 3 предшествующих месяцев;
- проживание в интернатах, детских домах, учреждениях длительного ухода;
- недавние путешествия;
- иммунодепрессивные состояния, прием ГКС, цитостатиков;
- сахарный диабет;
- хронические заболевания органов дыхания;
- лечение гемодиализом [18].

При объединении результатов пяти исследований, суммарно включавших 1601 ребенка и сравнивающих схемы лечения острого среднего отита с кратностью приема антибактериального препарата 2 и 3 раза в сутки, были получены данные об отсутствии достоверных различий между этими двумя группами [19].

Основным возбудителем острого тонзиллофарингита является бета-гемолитический стрептококк типа А, сохраняющий практически 100%-ю чувствительность к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты [20]. В Европе эффективность незащищенного амоксициллина при лечении острого фарингита с присоединившейся *M.Catarrhalis* не превышает 10% [21]. Именно поэтому стоит обратить особое внимание на наличие у ребенка факторов риска, точный перечень которых приведен выше, и рассматривать амоксициллин/клавуланат как антибиотик первой линии в клинических ситуациях, сопряженных с повышенным риском инфицирования резистентной флорой. Комбинация амоксициллина/клавуланата назначается при рецидивирующем течении заболевания на срок не менее 10 дней с целью предотвращения развития таких осложнений, как острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит², а также при наличии факторов риска полирезистентной флоры [18]. В систематическом обзоре с метаанализом кокрейновской коллаборации 2016 г. было показано, что применение антибиотиков группы пени-

циллина продолжительностью 3–6 дней не уступает в эффективности стандартному 10-тидневному курсу, однако сделать однозначный вывод о влиянии короткого курса лечения на развитие постстрептококковых осложнений не удалось [15]. В настоящее время проведены исследования, оценивающие эффективность и риск развития осложнений при использовании более коротких курсов лечения амоксициллином/клавуланатом продолжительностью 3 дня. По результатам исследования, после лечения коротким курсом осложнений острого тонзиллофарингита зафиксировано не было [20]. Стоит оговориться, что в исследование было включено всего 53 ребенка, в связи с чем необходимы дополнительные крупные РКИ. Сокращение курса лечения острого тонзиллофарингита до 3 дней представляется крайне привлекательным, поскольку это увеличивает комплаентность пациентов, уменьшает количество побочных эффектов, обусловленных клавулановой кислотой, снижает темпы развития антибиотикорезистентности.

Укусы человека и животных

Такие возбудители, как *Capnocytophaga canimorsus*, *C. cynodegmi*, *C. stomatis* и *Pasteurella multocida*, являющиеся представителями нормофлоры ротовой полости собак и кошек, высокочувствительны к воздействию амоксициллина/клавуланата. Кроме того, препарат активен в отношении *Bacteroides sp.* и *Staphylococcus epidermidis*, которые являются этиологическим фактором инфицирования укусов человека [1].

Комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат может применяться в качестве эмпирической терапии инфекций, вызванных как укусами человека, так и укусами животных. Инфицированными являются 5% ран от укусов собак и 80% ран от укусов кошек. В таких случаях целесообразно проводить антибиотикопрофилактику курсом продолжительностью 3–5 дней при укусах в области лица и рук, у иммунокомпрометированных детей, детей, перенесших спленэктомию, при наличии сахарного диабета, другой коморбидной патологии [1].

Инфекции мочевыводящих путей

Идеальный антибиотик для лечения в амбулаторных условиях инфекций мочевыводящих путей в педиатрической практике должен достигать высоких концентраций в моче, быть высокоэффективным в отношении основных возбудителей, обладать минимальным количеством побочных действий. Кроме того, при выборе стартового антибиотика необходимо учитывать локальные данные в отношении антибиотикорезистентности микроорганизмов. Кокрейновский систематический обзор 16 рандомизированных контролируемых исследований, включающий 1116 детей с инфекцией нижних отделов мочевыводящего тракта, показал, что антибиотикотерапия продолжительностью 10 дней является более предпочтительной для полной элиминации возбудителя, чем однократный прием антибиотика [22]. В соответствии с рекомендациями Американской академии педиатров по ведению детей от 2 до 24 месяцев с инфекцией мочевыводящих путей

² Клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит». 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.

оптимальная продолжительность антибактериальной терапии составляет от 7 до 14 дней [23]. Стоит обратить внимание, что бессимптомная бактериурия не требует применения антибактериальной терапии, она должна быть назначена только в случае наличия клинических проявлений болезни.

Главным возбудителем неосложненных инфекций мочевыводящих путей у детей и подростков до 18 лет в России в 91,4% случаев являются энтеробактерии, при этом 77,1% случаев инфекции обусловлены *E. coli* [24]. Помимо кишечной палочки, этиологическим фактором инфекции также может быть *St. saprophyticus*. Оба возбудителя высокочувствительны к комбинации амоксицилина/клавуланата [1]. Данный комбинированный антибактериальный препарат включен в зарубежные клинические рекомендации в качестве препарата стартовой терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей [25]. В многоцентровом проспективном исследова-

нии было показано, что в России чувствительность бактерий рода *Enterobacteriaceae* к амоксицилину/клавуланату составляет 95,6% по критериям EUCAST [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, широкое использование комбинированного антибактериального препарата амоксицилина/клавуланата оправдано как с точки зрения удобства для родителей и их детей, так и с точки зрения эффективности. Широкий спектр действия амоксицилина/клавуланата против основных возбудителей респираторных, мочеполовых и иных других инфекций у детей дает основание рекомендовать препарат к применению в амбулаторной практике.



Поступила / Received 08.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2020

Принята в печать / Accepted 24.06.2020

Список литературы

- Gilbert D.N., Chambers H.F., Eliopoulos G.M., Saag M.S., Pavia A.T. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 50th ed. 2020.
- Wise R., Andrews J.M., Bedford K.A. In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1978;13(3):389–393. doi: 10.1128/AAC.13.3.389.
- González M.M., Kosmopoulou M., Mojica M.F., Castillo V., Hinchliffe P., Pettinati I. et al. Bisthiazolidines: A Substrate-Mimicking Scaffold as an Inhibitor of the NDM-1 Carbenapenemase. *ACS Infect Dis*. 2015;1(11):544–554. doi: 10.1021/acscinfecdis.5b00046.
- Vella P., Hussein W.M., Leung E.W.W., Clayton D., Ollis D.L., Mitić N. et al. The identification of new metallo- β -lactamase inhibitor leads from fragment-based screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(11):3282–3285. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.027.
- Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
- Cole M. Biochemistry and Action of Clavulanic Acid. *Scott Med J*. 1982;(27):10–16. doi: 10.1177/003693308202705103.
- Marchisio P., Galli L., Bortone B., Ciarcia M., Motisi A., Novelli A. et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(12):10–21. doi: 10.1097/INF.0000000000002452.
- Гепне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Манерев Ф.К., Мизерникий Ю.Л. и др. *Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации*. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с. Режим доступа: <http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/pneumonia-1.pdf>.
- Яковлев С.В., Елисеева Е.В., Суворова М.П., Дронов И.А., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Consilium Medicum. Евразийские клинические рекомендации. Педиатрия*. 2017;(1):17–25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-i-taktika-ratsionalnogo-primeneniya-antimikrobnih-sredstv-v-ambulatornoy-praktike-evraziyskie-klinicheskie-rekomendatsii>.
- Яковлев С.В. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: выбор оптимального антибактериального препарата. *ПМЖ*. 2003;(18):1011. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Vnebolnychnye_infekcii_nizhnih_dyhatelnyh_putey_vybor_optimalnogo_antibakterialnogo_preparata.
- Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(5):14–21. doi: 10.1093/jac/dky065.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Агапова Е.Д., Розанова С.М., Гургуцидзе Е.Н. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПегАС-I. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(2):154–166. Режим доступа: <https://smac-journal.ru/publication/2005/2/smac-2005-t07-n2-p154/smac-2005-t07-n2-p154.pdf>.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Кречикова О.И., Гудков И.В., Агапова Е.Д. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПегАС-I и ПегАС-II. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;8(1):33–47. Режим доступа: <https://smac-journal.ru/publication/2006/1/smac-2006-t08-n1-p033>.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341. Режим доступа: <https://smac-journal.ru/publication/2010/4/smac-2010-t12-n4-p329>.
- Kovács E., Sahin-Tóth J., Tóthpál A., van der Linden M., Tirczka T., Dobay O. Co-carriage of Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis among three different age categories of children in Hungary. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0229021. doi: 10.1371/journal.pone.0229021.
- Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y., Motyl M., Singhal P.K., Kozlov R.S. et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2016;5(2):139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3.
- Mather M.W., Drinnan M., Perry J.D., Powell S., Wilson J.A., Powell J. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;123:102–109. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.04.041.
- Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2018;(3):10–15. Режим доступа: https://pediatria.orscience.ru/archive/2018/-3-2018/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornykh-infektsiy-u_3597.
- Thanaviratatanich S., Laopaiboon M., Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(4):1–38. doi: 10.1002/14651858.CD004975.pub2.
- Kuroki H., Ishiwada N., Inoue N., Ishikawa N., Suzuki H., Himi K., Kurosaki T. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *J Infect Chemother*. 2013;19(1):12–19. doi: 10.1007/s10156-012-0444-1.
- Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. The Alexander project 1998–2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(2):229–246. doi: 10.1093/jac/dkg321.

22. Vick A.M. Antibiotics for lower urinary tract infection in children. *Nursing times*. 2014;110(6):22. Available at: <https://www.nursingtimes.net/roles/childrens-nurses/antibiotics-for-lower-urinary-tract-infection-in-children-31-01-2014>.
23. Subcommittee on Urinary tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163026. doi: 10.1542/peds.2016-3026.
24. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология*. 2020;(1):19–31. doi: 10.18565/urology.2020.1.19-31.
25. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Leung A.A.M., Hon K.L. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019;13(1):2–18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.

References

1. Gilbert D.N., Chambers H.F., Eliopoulos G.M., Saag M.S., Pavia A.T. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 50th ed. 2020.
2. Wise R., Andrews J.M., Bedford K.A. In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1978;13(3):389–393. doi: 10.1128/AAC.13.3.389.
3. González M.M., Kosmopoulou M., Mojica M.F., Castillo V., Hinchliffe P., Pettinati I. et al. Bisthiazolidines: A Substrate-Mimicking Scaffold as an Inhibitor of the NDM-1 Carbapenemase. *ACS Infect Dis*. 2015;1(11):544–554. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00046.
4. Vella P., Hussein W.M., Leung E.W.W., Clayton D., Ollis D.L., Mitić N. et al. The identification of new metallo-β-lactamase inhibitor leads from fragment-based screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(11):3282–3285. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.027.
5. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
6. Cole M. Biochemistry and Action of Clavulanic Acid. *Scott Med J*. 1982;(27):10–16. doi: 10.1177/003693308202705103.
7. Marchisio P., Galli L., Bortone B., Ciarcià M., Motisi A., Novelli A. et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(12):10–21. doi: 10.1097/INF.0000000000002452.
8. Geppé N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Kozlova L.V., Malakhov A.B., Manerov F.K., Mizernitskiy Yu.L. et al. Community-acquired pneumonia in children. *Clinical guidelines*. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: <http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/pneumonia-1.pdf>.
9. Yakovlev S.V., Eliseeva E.V., Suvorova M.P., Dronov I.A., Sidorenko S.V., Rafalskiy V.V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. *Consilium Medicum. Evrazijskie klinicheskie rekomendatsii. Pediatriya = Consilium Medicum. Eurasian clinical guidelines*. *Pediatrics*. 2017;(1):17–25. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-i-taktika-ratsionalnogo-primeneniya-antimikrobnih-sredstv-v-ambulatornoj-praktike-evrazijskie-klinicheskie-rekomendatsii>.
10. Yakovlev S.V. Community-acquired lower respiratory tract infections: optimal antibacterial drug selection. *RMZH = RMJ*. 2003;(18):1011. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/vnebolynichnye_infekcii_nighnih_dyhatelnyh_putey_vybor_optimalnogo_antibakterialnogo_preparata.
11. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(5):14–21. doi: 10.1093/jac/dky065.
12. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpinyev K.V., Agapova E.D., Rozanova S.M., Gugutsidze E.N. et al. Antimicrobial resistance of streptococcus pyogenes in Russia: results of multicentre prospective study PEHAS-I. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;7(2):154–166. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2005/2/cmca-2005-t07-n2-p154/cmca-2005-t07-n2-p154.pdf>.
13. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpinyev K.V., Krechikova O.I., Gudkov I.V., Agapova E.D. Antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae in Russia in 1999–2005: results of multicentre prospective studies PEHASUS-I and PEHASUS-II. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;8(1):33–47. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/1/cmca-2006-t08-n1-p033>.
14. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(4):329–341. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2010/4/cmca-2010-t12-n4-p329>.
15. Kovács E., Sahin-Tóth J., Tóthpál A., van der Linden M., Tirczka T., Dobay O. Co-carriage of Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis among three different age categories of children in Hungary. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0229021. doi: 10.1371/journal.pone.0229021.
16. Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y., Motyl M., Singhal P.K., Kozlov R.S. et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2016;5(2):139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3.
17. Mather M.W., Drinnan M., Perry J.D., Powell S., Wilson J.A., Powell J. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;123:102–109. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.04.041.
18. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. *Consilium Medicum. Pediatriya = Consilium Medicum. Pediatrics*. 2018;(3):10–15. (In Russ.) Available at: https://pediatria.orscience.ru/archive/2018/-3-2018/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornykh-infektsiy-u_3597.
19. Thanaviratnanich S., Laopaiboon M., Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(4):1–38. doi: 10.1002/14651858.CD004975.pub2.
20. Kuroki H., Ishiwada N., Inoue N., Ishikawa N., Suzuki H., Himi K., Kurosaki T. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *J Infect Chemother*. 2013;19(1):12–19. doi: 10.1007/s10156-012-0444-1.
21. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. The Alexander project 1998–2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(2):229–246. doi: 10.1093/jac/dkg321.
22. Vick A.M. Antibiotics for lower urinary tract infection in children. *Nursing times*. 2014;110(6):22. Available at: <https://www.nursingtimes.net/roles/childrens-nurses/antibiotics-for-lower-urinary-tract-infection-in-children-31-01-2014>.
23. Subcommittee on Urinary tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163026. doi: 10.1542/peds.2016-3026.
24. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of the international multicenter study "Darmis-2018". *Urologia = Urology*. 2020;(1):19–31. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2020.1.19-31.
25. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Leung A.A.M., Hon K.L. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019;13(1):2–18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор 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: vndrozdov@yandex.ru

Ермакова Дарья Денисовна, клинический ординатор 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

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2; профессор 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: svetasurebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой 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: chih@mail.ru

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор 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

Марин Татьяна Висентьевна, к.м.н., доцент, 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

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Daria D. Ermakova, Clinical resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med), Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Expertise of Medical Devices" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 8, Petrovskiy boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Tatiana V. Marin, PhD (Med), Assistant professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить?

И.Н. Захарова¹✉,
e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
И.М. Османов²

Т.М. Творогова¹
А.Н. Горяйнова¹
Ю.А. Дмитриева¹

А.С. Воробьева²
Н.В. Короид²

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

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Длительная неясная лихорадка у детей различного возраста остается одной из трудных и актуальных проблем в практике педиатра. Несмотря на современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, верификация причин длительной лихорадки остается затруднительной, в 10% случаев ее расшифровать не удается. Особенно важно в педиатрической практике дифференцировать лихорадку от гипертермии. В статье представлены сведения о современном состоянии проблемы. Изложены механизмы развития лихорадки и гипертермии, приведены критерии лихорадки неясного генеза. Указано, что под маской лихорадки неясного генеза у детей в 60–70% случаев протекают инфекционные заболевания. Системные заболевания соединительной ткани, васкулиты выявляются в 20% случаев, гематоонкологические – в 5%, аутовоспалительные – в 5%, невыясненной причины лихорадки остается в 10% случаев. Приведены клинические наблюдения за детьми с заболеваниями, дебютировавшими лихорадкой неясного генеза с диагнозами: ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системный вариант с высокой активностью (по индексу DAS 28 = 5,1 при норме < 2,6); слизисто-кожный лимфнодулярный синдром (синдром Кавасаки), поражение сердечно-сосудистой системы (мелкие аневризмы коронарных артерий), бактериально-вирусная инфекция; аутовоспалительный синдром – синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром). Изложены диагностические подходы для верификации фебрилитета. Отмечено, что при стабильном состоянии пациента приступать к лечению без установления причины лихорадки не следует и целесообразно ограничиться антипиретиком, обладающим центральным и периферическим действием, с выраженным жаропонижающим эффектом, анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Ключевые слова: лихорадка, гипертермия, лихорадка неясного генеза, аутоиммунные заболевания, неопластические заболевания, ювенильный ревматоидный артрит, антипиретики

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Горяйнова А.Н., Дмитриева Ю.А., Воробьева А.С., Короид Н.В. Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить? *Медицинский совет.* 2020;(10):151–162. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-151-162.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term fever in a child: what is the reason, how to examine, treat or not treat?

Irina N. Zakharova¹✉,
e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Ismail M. Osmanov²

Tatyana M. Tvorogova¹
Aleksandra N. Goryainova¹
Yulia A. Dmitrieva¹

Aleksandra S. Vorobyeva²
Natalya V. Koroid²

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

² Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Long unclear fever in children of different ages remains one of the difficult and topical issues in the paediatric practice. Despite up-to-date techniques of laboratory and instrumental examination, verification of prolonged fever causes remains difficult; it cannot be deciphered in 10% of cases. It is especially important to differentiate fever from hyperthermia in paediatric practice. The article provides an overview of the status update on the issue. The mechanisms of fever and hyperthermia are described, criteria for fever of unknown origin are given. It is stated that infectious diseases under the guise of fever of unknown origin develop in 60–70% of children. Systemic connective tissue disease and vasculitis are detected in 20% of cases, hemato-oncological – in 5%, auto-inflammatory – in 5%, the cause of fever remains unknown in 10% of cases. The article provides clinical observations of children with diseases debuting as fever of unknown origin with the following diagnoses: juvenile rheumatoid arthritis (JRA), a systemic variant with high activity (DAS index 28 = 5.1 at the rate of < 2.6); mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome), damages of cardiovascular system (small coronary artery aneurysms), bacterial-viral infection; auto-inflammatory syndrome – mevalonate kinase deficiency syndrome (hyper-IgD syndrome). Diagnostic approaches to the verification of febrile condition are outlined. It is noted that treatment should not be started in a stable condition of the patient without establishing the cause of the fever, and it is advisable to use only an antipyretic agent with central and peripheral effects, pronounced antipyretic effect, analgesic and anti-inflammatory effects.

Keywords: fever, hyperthermia, fever of unknown origin, autoimmune diseases, neoplastic diseases, juvenile rheumatoid arthritis, antipyretics

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Tvorogova T.M., Goryainova A.N., Dmitrieva Yu.A., Vorobeva A.S., Koroid N.V. Long-term fever in a child: what is the reason, how to examine, treat or not treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):151–162. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-151-162.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий длительная неясная лихорадка у детей различного возраста остается одной из трудных и актуальных проблем в практике педиатра. Несмотря на современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, верификация причин длительной лихорадки остается затруднительной, в 10% случаев ее расшифровать не удается.

Известно, что организм человека, несмотря на температуру окружающей среды, поддерживает стабильную температуру тела. Это достигается благодаря работе центра терморегуляции со смещением установочной точки температурного гомеостаза. Указанный процесс определяется структурой и функциональным состоянием гипоталамуса. Активация последнего экзогенными и эндогенными пирогенами приводит к развитию лихорадки. Классическим примером экзогенных пирогенов являются бактерии, вирусы и грибковые агенты. Эндогенными пирогенами являются цитокины (интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, фактор некроза опухоли, интерферон- α и др.), синтез и высвобождение которых осуществляются как под воздействием инфекционных агентов, так и под влиянием самого воспалительного процесса, а также образования иммунных комплексов.

Согласно современной концепции под влиянием пирогенов цитокины способствуют синтезу простагландина E₂, который, не разрушаясь в легких, попадая в кровоток, проникает в гипоталамус, что вызывает смещение установочной точки температурного гомеостаза на высокий уровень. При этом повышается активность вазомоторного центра с эффектом вазоконстрикции, что сопровождается уменьшением потери тепла кожей. Более того, теплосбережению способствует возникновение озноба с мышечной дрожью, увеличивающего выработку тепла мышцами (рис. 1). Указанный процесс теплопродукции будет продолжаться до тех пор, пока температура крови, поступающей в гипоталамус, не будет соответствовать новому повышенному уровню установочной точки [1].

Особенно важно в педиатрической практике дифференцировать лихорадку от гипертермии. В организме при гипертермии отсутствуют как экзогенные, так и эндогенные пирогены, температура тела повышается в ответ на высокую температуру окружающей среды, на укутывание ребенка. Установочная точка температурного гомеостаза не повышается, а остается неизменной. При этом наблюдается неконтролируемое повышение температуры, значительно превышающее теплоотдачу. Отсутствие пределов роста температуры в сочетании с неэффективностью жаропонижающих средств может привести к быстрому летальному исходу (табл. 1).

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

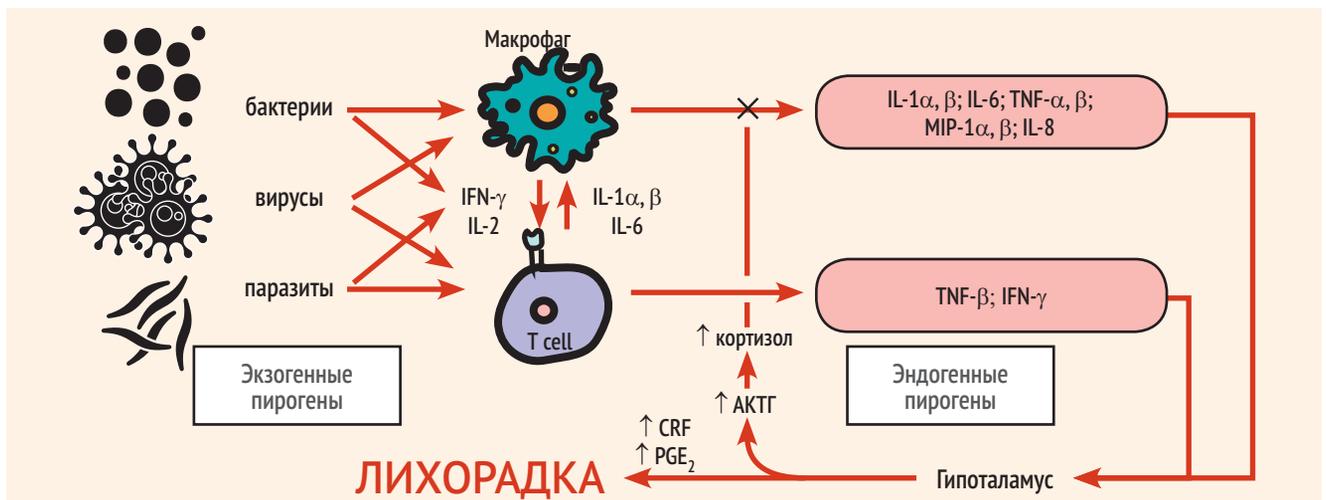
Среди лихорадящих больных не всегда удается верифицировать причину лихорадки и поставить окончательный диагноз. Каждому педиатру не раз приходилось наблюдать больных с длительной лихорадкой, являющейся основным, а иногда единственным признаком заболевания, при этом диагноз оставался неясным даже после тщательного обследования.

Понятие «лихорадка неясного генеза» появилось в 1961 г., когда R. Petersdorf и P. Beeson опубликовали результаты 2-летнего наблюдения за 100 больными с длительной неясной лихорадкой, причину которой удалось установить лишь у 85 человек [3]. С тех пор термин «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) прочно вошел в клиническую практику и утвердился в научной литературе. Понятие ЛНГ приобрело особый статус, требовавший соответствующего диагностического поиска у конкретного больного и знания особенностей течения заболеваний, лежащих в основе ЛНГ. Критериями ЛНГ, разработанными R. Petersdorf и P. Beeson, пользуются в практической работе и в настоящее время. К ним относятся:

- повышение температуры тела до 38 °C и выше при нескольких измерениях;

● **Рисунок 1.** Механизм развития лихорадки под влиянием пирогенов [2]

● **Figure 1.** Mechanism of fever under the influence of pyrogens [2]



● **Таблица 1.** Дифференциально-диагностические признаки гипертермии и лихорадки

● **Table 1.** Differential diagnostic signs of hyperthermia and fever

Гипертермия	Лихорадка
<ul style="list-style-type: none"> • Высокая Т среды • Нарушение процессов терморегуляции • Установочная точка $N - T \uparrow$ • Т тела находится в зависимости от среды • Длится не долго, но может закончиться летально • Наблюдается в любом возрасте • Опасна для организма! 	<ul style="list-style-type: none"> • Влияние пирогенов • Перестройка центра терморегуляции на более высокий уровень • Установочная точка $\uparrow - T \uparrow$ • Т среды не влияет на лихорадку • Может быть длительной • Полноценная лихорадка формируется к концу года жизни • Функция – защитная

■ длительность лихорадки по меньшей мере в течение 3 нед.;

■ неясность диагноза после стационарного обследования в течение 1 нед.

Указанная величина повышения температуры предопределила исключение из группы ЛНГ пациентов с субфебрильной температурой, поскольку круг заболеваний, проявляющихся фебрильной лихорадкой и субфебрилитетом, как правило, различен, и, соответственно, диагностический поиск их причины имеет существенные отличия. Тем не менее в педиатрической практике степень повышения температуры часто не учитывается. Больные с наличием субфебрилитета, беспокоящего как родителей пациента, так и врача, направляются на консультации или госпитализацию с диагнозом «лихорадка неясного генеза», что не соответствует критериям ЛНГ.

К настоящему времени стало известно, что нозологическая структура причин ЛНГ имеет свои особенности в зависимости от конкретной ситуации (возраст, пребывание в стационаре, наличие и характер фоновой патологии, состояние иммунного статуса). С учетом сказанного выделено 4 варианта ЛНГ [4, 5]: классический вариант ЛНГ, нозокомиальные лихорадки, лихорадки на фоне нейтропений, лихорадки у больных с ВИЧ-инфекцией.

В настоящее время наибольшее клиническое значение имеет классический вариант ЛНГ. Спектр заболеваний при этом варианте ЛНГ достаточно широк и включает болезни, относящиеся к компетенции педиатра, хирурга, онколога, инфекциониста и ряда других специалистов, что свидетельствует о междисциплинарности проблемы ЛНГ. Наиболее частой причиной ЛНГ у детей являются не всегда вовремя диагностируемые инфекционные заболевания, при которых длительная лихорадка составляет 60–70% от всех случаев ЛНГ. Среди неинфекционных причин ЛНГ системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты составляют 20%, онкологические и гематоонкологические заболевания – 5%, аутовоспалительные заболевания – 5%, лихорадка с невыявленной причиной наблюдается в 10% случаев [6]. Причины ЛНГ у детей приведены в *табл. 2*.

Динамическое наблюдение и обследование больных с ЛНГ показали, что, как правило, в основе длительной лихорадки лежит не эксклюзивная патология и не какие-либо малознакомые врачу болезни, а известные заболевания с необычным дебютом. Особенностью таких заболеваний является наличие лихорадки, либо преобладающей в клинической картине, либо являющейся их основным проявлением [7].

Одним из основных условий выявления причины ЛНГ является тщательно собранный анамнез, направленный на выявление провоцирующего фактора. При этом особое внимание уделяется факту посещения тропических климатических зон, прежде всего стран Азии и Африки. Известно, что лихорадка присуща всем тропическим инфекциям, 40% из них приходится на чисто тропические инфекции, а 35% – имеют повсеместное распространение [1]. Диагностически значимым является выяснение профилактических мероприятий при посещении экзотических стран, а также случаев употребления сырого мяса и рыбы, непастеризованных молочных продуктов, купания в пресной воде, контактов с животными. Однако даже досконально собранный эпидемиологический анамнез и проведенное соответствующее обследование не всегда позволяют установить причину упорной лихорадки и

● **Таблица 2.** Основные причины ЛНГ у детей ([6] в модификации)

● **Table 2.** Main causes of fever of unknown origin in children ([6] in the modification)

Инфекционные заболевания	Системные заболевания соединительной ткани, сосудистая патология	Онкологические и гематоонкологические заболевания	Аутовоспалительные заболевания
<ul style="list-style-type: none"> • Бартонеллез (болезнь кошачьей царапины) • Туберкулез • Эндокардит • Риккетсиозы (тиф, клещевые лихорадки) • Бруцеллез • Вирусные инфекции (ВЭ, ЦМВ и др.) • Ку-лихорадка и др. • Гельминтозы (кишечная форма шистоматоза и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> • СКВ • ЮРА • Васкулиты (болезнь Kawasaki и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Острый лейкоз • Лимфогранулематоз • Лимфомы • Опухоли головного мозга 	<ul style="list-style-type: none"> • Средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) • Синдром Маршалла • Криопирин-ассоциированные синдромы • Гипер-IgD-синдром

поставить окончательный диагноз. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Клинический случай 1

Девочка Л., 2,5 года, поступила осенью в 1-е педиатрическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр в течение 1,5 мес. при отсутствии катаральных явлений. На высоте лихорадки эпизодически отмечались артралгии в суставах верхних и нижних конечностей.

Из **анамнеза** известно, что по поводу лихорадки ребенок обследовался в одном из стационаров г. Москвы. При обследовании: в клиническом анализе крови: анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ от 61 до 37 мм/ч (при выписке); в биохимическом анализе крови: повышение белков острой фазы воспаления (СРБ, альфа-1-кислого гликопротеина), диспротеинемия за счет повышения альфа-2-глобулинов и гамма-глобулинов. В ОАМ: умеренная лейкоцитурия; при УЗИ брюшной полости – небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости. Выписана с диагнозом: инфекция мочевых путей. ОРИ. Артропатия.

После выписки у ребенка сохранялось повышение температуры до 39 °С, которая снижалась самостоятельно или после приема ибупрофена. На высоте лихорадки периодически жаловалась на боли в суставах. В клиническом анализе крови сохранялись анемия, ускорение СОЭ (58 мм/ч).

В отделении: при сборе эпидемиологического анамнеза обращено внимание на то, что летом, в августе родители с ребенком были в походе на байдарках, жили в палаточных условиях. Там у ребенка был отмечен укус насекомым с выраженной местной реакцией в виде ограниченной округлой гиперемии, плотной на ощупь, диаметром 5–6 см, без зуда. По возвращении в город родители приобрели котенка.

При осмотре: вес 12,2 кг, рост 86 см. Температура – 38,3 °С. ЧДД – 24 в 1 мин. ЧСС – 130 уд./мин.

Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, высыпаний нет, на коже предплечий и кистей рук следы множественных царапин. Лимфоузлы множественные, безболезненные, подвижные, эластической консистенции, размером: заднешейные – 0,5–0,7 см, тонзиллярные – 0,5 см, подмышечный слева – 2,0 см, справа – 0,7 см, паховые – 0,5 см. Суставы не изменены, движения в полном объеме, безболезненные. Пальпаторно печень и селезенка не увеличены.

Лабораторные показатели. Клинический анализ крови: Нв – 110, эр. – 4,2, цв. пок. – 0,79, тромб. – 349, лейкоц. – 10,2, п/я – 3, с/я – 46, эоз. – 2, лимф. – 46, мон. – 3, СОЭ – 56 мм/ч. Среди б/х показателей выявлено: белок – 82 г/л (норма 62–82), диспротеинемия: альб. – 39,4%, альфа-1 – 5,3%, альфа-2 – 18,3%, бета – 13,6%, гамма – 23,6%, СРБ – 23,4 мг/л (норма 0–10), прокальцитонинный тест – 0,16 нг/мл (норма до 0,5). В коагулограмме: фибриноген – 6,01 г/л (норма 1,8–3,5), АЧТВ – 24" (25–35), D-димер – 2947 нг/мл (норма до 500). АТ к dsDNK – 6,2 (норма 0–20 ЕД/мл), ревматоидный фактор IgM < 9,5 (норма 0–15 МЕ/мл), антинуклеарные АТ (Нер-2) – abs.

Результаты УЗИ при поступлении:

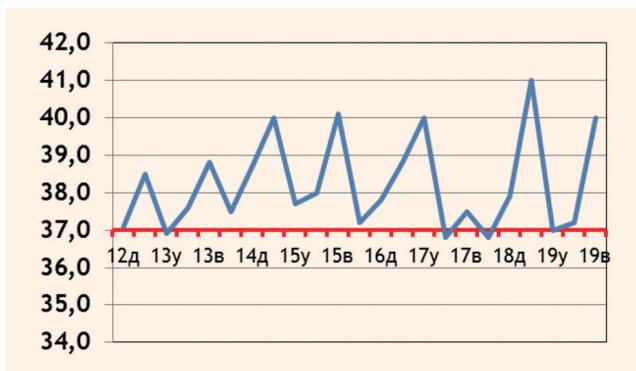
Брюшной полости и забрюшинного пространства: умеренная гепатомегалия. Спленомегалия. Небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости.

Периферических суставов: в левом коленном суставе отмечается минимальное скопление жидкости (1–2 мм).

Сердца: размеры полостей сердца в пределах нормы, показатели систолической функции левого желудочка и давления в легочной артерии в пределах нормы. Выпота в полости перикарда нет.

С учетом эпиданамнеза проводилась дифференциальная диагностика между инфекционными заболеваниями (бартоinelлезом – болезнью кошачьей царапины, боррелиозом – болезнью Лайма, ВИЧ-инфекцией, вирусными инфекциями герпетической группы, внелегочной локализацией туберкулеза), острым лейкозом, системными заболеваниями (ЮРА, СКВ, неполным вариантом болезни Kawasaki). Серологические, иммунологические, иммуноферментные исследования, ПЦР-диагностика, трепанобиопсия костного мозга, УЗИ и рентгенодиагностика позволили исключить указанные выше инфекции, острый лейкоз, СКВ, болезнь Kawasaki. В период клинического наблюдения ребенок продолжал лихорадить (см. температурную кривую, рис. 2), сохранялись островоспалительные изменения в анализах крови.

- **Рисунок 2.** Температурная кривая пациентки Л., 2,5 года
- **Figure 2.** Temperature curve of a 2.5-year-old patient L.



На фоне лихорадки на 12-й день пребывания в отделении отмечено появление сыпи в виде необильных розовых пятнистых элементов, самостоятельно исчезающих в течение дня.

На следующий день появилась припухлость левого голеностопного сустава, болезненность, ограничение движения, повышение местной температуры (рис. 3).

Результаты УЗИ в динамике: 12-й день наблюдения: **брюшной полости** – гепатомегалия, спленомегалия, увеличение свободной жидкости в брюшной полости; **сердца** – появление выпота в полости перикарда за боковой стенкой правого желудочка – 2,7 мм, в проекции верхушки – 2 мм; **суставов** – в отложившихся местах левого голеностопного сустава – наличие жидкости до 5 мм. Капсулы коленных и голеностопного суставов умеренно утолщены.

● **Рисунок 3.** Артрит голеностопного сустава, развившийся в период пребывания ребенка в отделении

● **Figure 3.** Ankle joint arthritis, which developed during the child's stay in the Unit



Наличие фебрильной лихорадки, появление нестойких высыпаний на коже, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, суставного синдрома в виде нестойких артралгий в дебюте с последующим формированием артрита, серозита (жидкость в брюшной полости, полости перикарда), остро-воспалительные лабораторные показатели позволили поставить клинический **диагноз:** ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системный вариант с высокой активностью (по индексу DAS 28 = 5,1 при норме < 2,6).

Заключение. В течение первых 10 дней наблюдения поставить диагноз системного варианта ЮРА ребенку с лихорадкой в течение 1,5 мес. без кожных высыпаний и артрита, а только с эпизодами кратковременных артралгий было затруднительным и неубедительным. Развернувшаяся клиническая симптоматика, отрицательная динамика результатов УЗИ брюшной полости, сердца и суставов позволили верифицировать диагноз и выяснить причину лихорадки. В этом клиническом наблюдении отягощенный эпидемиологический анамнез лишь способствовал расширению диагностического поиска.

В педиатрической практике достаточно частой причиной неясной длительной лихорадки является системный васкулит – синдром Кавасаки. В отечественной и зарубежной медицинской литературе авторы называют заболевание как синдромом, так и болезнью Кавасаки. Это обусловлено тем, что в МКБ-10 заболевание обозначено как слизисто-кожный лимфодулярный синдром [Кавасаки], а в классификации васкулитов у детей, принятой в 2006 г. Европейским обществом детских ревматологов (PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (EULAR), – как болезнь Кавасаки. Для заболевания характерно острое течение с развитием воспалительного процесса в средних и мелких сосудах, прежде всего в коронарных артериях. В основном болеют дети до 5-летнего возраста. Поздняя диагностика и, соответственно, несвоевременная терапия создают высокий риск осложнений в виде формирования аневризм коронарных артерий. Известно, что синдром Кавасаки является основной причиной приобретенных органических сердечно-сосудистых заболеваний (в молодом возрасте – инфаркта миокарда, ИБС, инсульта).

В России синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем распознается. Это, вероятно, обусловлено недостаточными знаниями педиатров о клинических проявлениях, диагностике и своевременной эффективной терапии этого заболевания. Его этиология остается неустановленной. Не исключается воздействие инфекционных агентов (бактерий, вирусов) при наличии генетической предрасположенности, обсуждается роль бактериального токсина-суперантигена в развитии заболевания [8].

В настоящее время, когда инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2, терроризирует весь мир, участились сообщения о том, что у детей, инфицированных либо имеющих антитела к коронавирусу, выявляется симптоматика синдрома Кавасаки. Зафиксирован резкий скачок заболеваемости сразу в нескольких государствах (в Великобритании, США, Италии, Испании, Франции). Это обстоятельство позволило врачам предположить, что между коронавирусом и синдромом Кавасаки существует связь. В Италии создана группа экспертов, занимающаяся изучением взаимосвязи этих двух заболеваний. При этом существует версия, что зафиксированная болезнь у детей в Европе и США может оказаться вовсе не синдромом Кавасаки. Российские ученые предполагают, что вероятность возникновения заболевания сейчас выше из-за пандемии. Коронавирус нового типа, как и любая другая инфекция, может быть триггером, запускающим развитие различных болезней, в т. ч. синдрома Кавасаки.

Для ранней диагностики синдрома Кавасаки практикующему врачу следует руководствоваться диагностическими критериями, разработанными Американской ассоциацией кардиологов [9]. К ним относятся: лихорадка продолжительностью не менее 5 дней и наличие минимум 4 из 5 перечисленных признаков:

1. Двусторонний конъюнктивит.
2. Поражение слизистой ротовой полости.
3. Изменения дистальных отделов конечностей (отек кистей, эритема ладоней и подошв с последующей десквамацией эпителия).
4. Лимфаденопатия шейных узлов.
5. Сыпь на туловище, конечностях, паховых областях (может быть эритематозная, скарлатиноподобная, пятнисто-папулезная, уртикарная).

Наиболее значимым диагностическим признаком синдрома Кавасаки является лихорадка, которая развивается внезапно, с размахами до 40 °С. Ее диагностический минимум – 5 дней, но, как правило, она продолжается в течение 4–5 нед. Характерный клинический признак у маленьких детей – покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ. Признак не был внесен в список обязательных, т. к. в США и большинстве стран Европы нет массовой вакцинации БЦЖ [10].

Детям с неясной фебрильной лихорадкой продолжительностью ≥5 дней следует проводить ЭхоКГ с оценкой состояния коронарных артерий. При выявлении дилатации, утолщения стенок, аневризм для постановки диагноза достаточно лихорадки и 2 из перечисленных выше признаков [10]. Вышесказанное иллюстрирует клиническое наблюдение.

Клинический случай 2

Девочка, 1 год 6 мес., поступила в инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, высыпания на теле, гнойное отделяемое с конъюнктив.

Из анамнеза жизни: раннее развитие без особенностей. Грудное вскармливание до 1 года при своевременном введении продуктов прикорма. Вакцинация в соответствии с календарем. Перенесенные заболевания: эпизод острого инфекционного гастроэнтерита в возрасте 1 года 3 мес.

Из **анамнеза заболевания** стало известно, что за 3 дня до госпитализации отмечалось повышение температуры до 37,4 °С на фоне нормального самочувствия и отсутствия катаральных явлений. В 1-й день заболевания ребенок был осмотрен педиатром, поставлен диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция». К концу первых суток температура повысилась до фебрильных цифр, проводилась жаропонижающая терапия с минимальным эффектом. К началу 3 сут заболевания на фоне стойкого фебрилитета у ребенка появилось покраснение век с гнойным отделяемым с конъюнктив, а также высыпания на теле, что стало основанием для госпитализации ребенка в ДГКБ им. З.А. Башляевой.

При поступлении в стационар состояние ребенка расценено как среднетяжелое. Температура – 38,6 °С, ЧДД – 28 в мин., тахикардия – до 150 уд/мин. На коже тела и конечностей – элементы пятнисто-папулезной сыпи, сливная гиперемия в области промежности и коленных суставов, эритема и умеренно выраженная отечность подошвенной поверхности стоп. Слизистые ротоглотки гиперемированы, выраженные явления хейлита, гиперемия и гнойное отделяемое с конъюнктив (*рис. 4, 5*). Периферические лимфоузлы основных групп мелкие, подвижные, эластичные. Справа в подчелюстной области пальпировался увеличенный лимфатический узел (~ 10 мм), подвижный, чувствительный при пальпации. По внутренним органам патологии не выявлено. В клиническом

анализе крови, выполненном на момент госпитализации, отмечен нейтрофильный лейкоцитоз (WBC – 16,1 тыс., нейтрофилы – 83% (абс. 13363 кл.), СОЭ – 50 мм/ч).

Клиническая картина позволяла предположить наличие у ребенка синдрома Кавасаки. Однако явления гнойного конъюнктивита в сочетании с гематологическими изменениями диктовали необходимость включения в спектр дифференциальной диагностики бактериальной инфекции.

С первых суток пребывания ребенка в стационаре была начата терапия синдрома Кавасаки: ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 12 ч, ацетилсалициловая кислота из расчета 80 мг/кг/сут. К концу 2 сут. госпитализации (5-е сут. заболевания), несмотря на проводимую терапию, на фоне сохраняющегося стойкого фебрилитета и высыпаний на коже отмечен выраженный интоксикационный синдром в сочетании с отрицательной динамикой лабораторных показателей. В клиническом анализе крови – нарастание лейкоцитоза с формированием лейкоцитарного сдвига до юных форм (WBC – 17,3 тыс., метамиелоциты – 2% (346), п/я – 15% (2595), с/я – 45%, абс. нейт. – 7785), повышение прокальцитонина до 2,98 нг/мл (норма до 0,5); в коагулограмме – формирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (снижение уровня протромбина, протеина С, повышение АЧТВ, Хагеман-зависимого фибринолиза, фибриногена). Однозначно верифицировать бактериальный возбудитель заболевания не удалось. По результатам серологического исследования отмечено наличие IgG к *Chlamydia pneumoniae* в диагностическом титре, по данным ПЦР крови выявлена ДНК вируса герпеса 6 типа, экспресс-тест на *Streptococcus pyogenes* отрицательный.

Особенности дебюта заболевания с гнойного конъюнктивита, нарастающий интоксикационный синдром, отрицательная динамика лабораторных показателей продиктовали необходимость подключения комбинированной антибактериальной терапии (меронем + ванкомицин), введения свежемороженой плазмы на фоне продолжения ранее

- **Рисунок 4.** Внешний вид ребенка
- **Figure 4.** Appearance of a child



- **Рисунок 5.** Пятнисто-папулезные высыпания
- **Figure 5.** Maculo-papular eruptions



назначенной терапии. Проводимое лечение позволило стабилизировать состояние ребенка к 14 дню заболевания (10-е сут. пребывания ребенка в стационаре): лихорадка была купирована, высыпания полностью исчезли. Позитивная динамика лабораторных параметров характеризовалась отсутствием островоспалительных изменений с нарастанием количества тромбоцитов (460 тыс.) в клиническом анализе крови, нормализацией коагуляционных показателей. В этот же период было зафиксировано начало крупнопластинчатого шелушения кожи в области фаланг пальцев рук и стоп с последующим распространением на ладонную и подошвенную поверхность (рис. 6).

● **Рисунок 6.** Крупнопластинчатое шелушение кожи у ребенка на 10-й день заболевания

● **Figure 6.** Macrolaminar skin peeling in a child on Day 10 of the disease



Динамическое проведение ЭКГ и Эхо-КГ в первые 2 нед. не выявило изменений со стороны сердца и коронарных артерий. Эхо-КГ, проведенное на 6-й нед. заболевания (на 35-й день), показало наличие аневризм в области проксимального сегмента правой коронарной артерии (2,3 мм) и проксимального сегмента огибающей артерии (3,3 мм).

Клинический диагноз: слизисто-кожный лимфнодулярный синдром (синдром Kawasaki). Поражение сердечно-сосудистой системы (мелкие аневризмы коронарных артерий). Бактериально-вирусная инфекция.

Заключение. Клиническое наблюдение показало, что триггером для развития синдрома Kawasaki явилась лабораторно подтвержденная вирусная инфекция, а также клинически и лабораторно манифестирующая бактериальная инфекция с эффектом от антибиотикотерапии. Текущая инфекция усугубляла течение васкулита, бесспорно, способствуя морфологическим изменениям сосудистых стенок. Именно поэтому своевременно начатая патогенетическая терапия синдрома Kawasaki не смогла профилактировать развитие аневризм. Длительная фебрильная лихорадка у ребенка была обусловлена как синдромом Kawasaki, так и инфекционным процессом.

ЛИХОРАДКА ПРИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В педиатрической практике длительная лихорадка как одно из проявлений неопластических заболеваний наблю-

дается часто. Это прежде всего касается лейкоза, наиболее высокая заболеваемость которым отмечается у детей в возрасте 2–6 лет (средний возраст – 4 года). К основным клиническим проявлениям заболевания относятся: длительная лихорадка, наблюдаемая у 60% детей, лимфоаденопатия – у 50%, гепатоспленомегалия – у 68%, кровотечения (пурпура) – у 48%, оссалгии – у 23%, неврологические нарушения – у 5% [6]. Указанная симптоматика в основном зависит от инфильтрации костного мозга бластными клетками и от экстрамедуллярных очагов поражения. Причиной лихорадки при лейкозе является как само заболевание, так и развитие инфекционных осложнений. При этом, с одной стороны, повышается синтез и высвобождение эндогенных пирогенов (ИЛ-1, -2, -6, ФНО), а с другой – развивается нейтропения, обусловленная нарушением процессов кроветворения в костном мозге. Нейтропения и степень ее выраженности – основной фактор развития инфекционных осложнений (< 1000 кл. на 1 мкл, ≤ 500 кл. – тяжелая степень). С клинических позиций инфекционные осложнения всегда сопровождаются стойкой фебрильной лихорадкой (39,5 °C и выше), с ознобом и выраженной интоксикацией. Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее длительную лихорадку (более 5 нед.) у ребенка с острым лимфобластным лейкозом и инфекционными осложнениями.

Клинический случай 3

Девочка Н., 2 года 6 мес. Раннее развитие без особенностей. Естественное вскармливание до 1 года. Вакцинация в соответствии с календарем. Перенесенные заболевания: март 2019 г. – легкая вирусная инфекция, июль 2019 г. – ротавирусная инфекция.

Анамнез заболевания: 26.09.2019 перед плановой вакцинацией сделан общий анализ крови, где была выявлена нейтропения (п/я – 1%, с/я – 5%), вакцинация была отменена, но рекомендованный повторный анализ крови не был сделан, мама с ребенком уехала на дачу в Подмосковье. Спустя 5 дней ребенок стал лихорадить с подъемом температуры до 40 °C и с отсутствием выраженного эффекта от антипиретиков. На 3-й день заболевания на фоне лихорадки у ребенка отмечались фебрильные судороги. Бригадой СМП госпитализирована в ЦРБ Московской области. При поступлении температура 38,3 °C. Зев гиперемирован, носовое дыхание затруднено, подчелюстные лимфатические узлы – до 1 см. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Анализ крови: WBC – 5,8, RBC – 3,6, Hb – 113, PLT – 176, п/я – 6%, с/я – 8%, лимф. – 83%, мон. – 3%, эоз. – 0, абс. нейт. – 812 кл., СОЭ – 40 мм/ч.

Диагноз: ОРВИ средней тяжести. Острый бронхит. Фебрильные судороги.

На 3-и сут пребывания в ЦРБ на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки у ребенка появились резкие боли в животе, выявлены симптомы раздражения брюшины. Дважды осмотрена хирургом, проведено УЗИ. Заключение УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки, характерные для острого аппендицита. Ребенок переведен в ДГКБ им. З.А. Башляевой с направляющим **диагнозом:** острый аппендицит.

По экстренным показаниям под общей анестезией была выполнена лапароскопическая аппендэктомия с резекцией части сальника. Диагноз: Гангренозно-перфоративный аппендицит, перитонит 1, оментит.

Результаты исследований: посев выпота из брюшной полости: *Pseudomonas aeruginosa*. Гистологическое исследование аппендикса: гангренозно-перфоративный аппендицит, гнойно-продуктивный периаппендицит, мезентерит. Гнойно-продуктивный оментит.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная и антибактериальная терапия.

В этот период отмечались эпизоды субфебрилитета. При УЗИ брюшной полости патологических изменений не выявлено. В стационаре ребенок находился в течение 10 дней. Клинический анализ крови перед выпиской: WBC – 5,6, RBC – 3,46, Hb – 103, PLT – 156, п/я – 0%, с/я – 9,6%, лимф. – 82,5%, мон. – 7,9%, эоз. – 0, абс. нейт. – 528 кл., СОЭ – 24 мм/ч. При выписке даны рекомендации по продолжению антибактериальной терапии, а также по проведению анализа крови в динамике, учитывая наличие нейтропении, лимфоцитоза и анемии.

Дома в течение 1 нед. температура оставалась нормальной, но на 8-й день мама ребенка увидела припухлость в пупочной области, обратилась к хирургу по месту жительства, был поставлен дренаж в области пупочного кольца. Вечером того же дня – повышение температуры до 38,5 °C без эффекта от антипиретика. Ребенок повторно госпитализирован в ДГКБ им. З.А. Башляевой. В приемном отделении осмотрен хирургом и педиатром: кожные покровы чистые, бледные; температура 38,0 °C; ЧДД – 28 в мин; ЧСС – 116 в мин. Носовое дыхание умеренно затруднено, выделения из носа слизистые, скудные. Зев гиперемирован. Афты на слизистой ротовой полости. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы до 1 см. В легких дыхание жесткое, дыхание проводится во все отделы. Глубокая пальпация живота затруднена из-за инфильтрации тканей. В области пупочной ямки, по дренажу из инфильтрата – гнойное отделяемое (рис. 7). Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Ребенок поступил в 3-е инфекционное отделение больницы с диагнозом: ОРИ. Абсцесс околопупочной области. Афтозный стоматит. Состояние после аппендэктомии.

● **Рисунок 7.** Абсцесс передней брюшной стенки, пупочная область у ребенка Н.

● **Figure 7.** Anterior abdominal wall abscess, umbilical region in child N.



В отделении, несмотря на проводимую терапию, у ребенка сохранялась стойкая лихорадка до 39,7 °C с кратковременным снижением до 37,6 °C на фоне антипиретиков, отмечалась интоксикация, отсутствие аппетита.

Результаты исследований: общий анализ крови при поступлении: Hb – 101 г/л, эр. – 3,4, лейкоц. – 5,5, тромбоц. – 193, с/я – 1% (абс. – 550/мм³), лимф. – 99%, СОЭ – 27 мм/ч.

Анализ крови через 2 дня: WBC – 4,3, RBC – 2,88, Hb – 86, PLT – 68, п/я – 0%, с/я – 0,7%, лимф. – 93,3%, мон. – 6%, эоз. – 0, абс. нейт. – 301 кл., СОЭ – 24 мм/ч.

В б/х анализе крови: белок – 61 г/л; СРБ – 61,4 мг/л (норма до 10), прокальцитонин – 0,58 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

УЗИ зоны абсцесса: ориентировочно размеры абсцесса 25 × 22 мм, структура неоднородна из-за участков гипо- и анэхогенных включений. Окружающие мягкие ткани инфильтрированы, отечны, утолщены. Свищевой ход достоверно не визуализируется.

В условиях отделения реанимации проведена ревизия абсцесса и трепанобиопсия костного мозга. Показанием для морфобиоптического исследования явилась длительная фебрильная лихорадка (более 5 нед.) в сочетании с выраженными изменениями в периферической крови, не соответствовавшими гнойно-воспалительным процессам – гангренозно-перфоративному аппендициту, перитониту и абсцессу передней брюшной стенки.

Результат исследования пунктата: тотальная бластная трансформация костного мозга.

Ребенок переведен в онкогематологическое отделение Морозовской ДГКБ с **диагнозом:** острый лимфобластный лейкоз. Абсцесс передней брюшной стенки.

Заключение. У ребенка длительная фебрильная лихорадка была обусловлена совокупностью таких мощных факторов, как само заболевание – острый лейкоз, тяжелая степень нейтропении и инфекционные осложнения. Известно, что каждый из перечисленных факторов может сопровождаться лихорадкой. Однако их сочетание приводит к длительному упорному фебрилитету, который до установления диагноза может трактоваться как лихорадка неясного происхождения.

ЛИХОРАДКА ПРИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Одной из причин фебрильной лихорадки, возникающей внезапно, но с определенной периодичностью, являются аутовоспалительные заболевания (АВЗ). Ранее эти лихорадочные состояния называли «беспричинными» лихорадками и относили к ЛНГ. В 1999 г. появился термин «аутовоспалительные заболевания», обусловленный тем, что в организме периодически развивается воспалительный процесс, клинически проявляющийся лихорадкой и асептическим воспалением различной локализации (суставов, серозных оболочек, слизистых и т. д.) с наличием маркеров острофазового воспалительного ответа (повышение СОЭ, уровня СРБ, сывороточного амилоида А (SAA) и др.) [10]. АВЗ рассматриваются как патология, обусловленная дефектом или дисрегуляцией в системе врожденного иммунитета, проявляющимися его гиперактивацией [11]. Эти заболевания

характеризуются отсутствием аутоантител или антигенспецифических Т-лимфоцитов, в этом их принципиальное отличие от аутоиммунных заболеваний (СКВ, ЮРА и др.). В настоящее время известно, что АВЗ – это генетические заболевания с мутацией одного из генов, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета, преимущественно макрофагов и моноцитов [12].

У детей определенный генетический дефект запускает в организме процесс ускоренного избыточного образования конкретного белка, на что клетки врожденного иммунитета реагируют выработкой и активацией провоспалительного интерлейкина-1 β , являющегося ключевой фигурой в развитии системного воспаления [13]. Перечень АВЗ постоянно пополняется, ежегодно описываются новые болезни и синдромы, а также новые гены, ответственные за их развитие. В целом симптоматика АВЗ включает: рецидивирующие лихорадки; болевой синдром, обусловленный воспалением серозных оболочек; мышечно-суставные симптомы; разнообразие сыпи. Среди многообразия АВЗ для педиатров важно знание нескольких периодических синдромов. К ним относятся: семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь); криопирин-ассоциированные периодические синдромы; синдром Маршалла; циклическая нейтропения; синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром). Следует отметить, что в названии синдрома «дефицит мевалонаткиназы» указывается и гипер-IgD, высокий уровень которого (>100 МЕ/мл) наблюдается при этом заболевании, однако нет доказательств его роли в развитии АВЗ и, соответственно, фебрильной лихорадки [14]. Клиническая симптоматика указанных синдромов достаточно широко освещается в медицинской литературе. Наблюдение и лечение детей с АВЗ проводится ревматологами. Главное, о чем следует помнить педиатру, что такая патология существует и о ней всегда следует подумать в случае, если у пациента фебрильная периодическая лихорадка. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Клинический случай 4

Девочка А., 3,5 года. Родилась от первой беременности, первых родов. Во время беременности дважды была угроза прерывания. Роды естественным путем, околоплодные воды зеленые, тугое обвитие пуповиной. Масса при рождении – 2820,0 г, длина – 49 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9. Грудное вскармливание в течение 1-й нед., далее перевод на искусственное. Вакцинация в соответствии с календарем.

Генеалогический анамнез отягощен: у мамы девочки – бронхиальная астма, рак шейки матки.

Анамнез болезни. С рождения подъемы температуры с интервалом в 1–1,5 мес. Наблюдалась по месту жительства. Подъемы температуры участковым педиатром связывались с прорезыванием зубов, ОРВИ.

С 2,5 года подъемы температуры до 39,0 °С стали ежемесячными, продолжительностью от 4 до 7 дней. Каждый эпизод фебрилитета сопровождался появлением афт на слизистой ротовой полости, повышением СРБ. В возрасте 2 лет 8 мес. при подъеме температуры до 40 °С, наличии

афт в ротовой полости, с признаками воспалительного процесса в клиническом анализе крови (Hb – 92 г/л, эритроц. – 3,9, лейкоц. – $17,6 \times 10^9$ /л, п/я – 6%, сегм. – 68%, лимф. – 23%, мон. – 2%, тромбоц. – $622,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 18 мм/ч) ребенок госпитализирован в 3-е инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой.

При поступлении состояние средней тяжести, температура 38,0 °С, зев умеренно гиперемирован, афты на боковых поверхностях языка. Лимфатические узлы основных групп мелкие, подвижные, эластической консистенции. По органам – без особенностей. При наблюдении в отделении отмечено, что лихорадка практически не снижалась на фоне антипиретика. Самостоятельная нормализация температуры отмечена на 6-й день наблюдения. Общая продолжительность лихорадочного периода составила 7 дней. При обследовании: в клиническом анализе крови – анемия легкой степени, нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ – 24 мм/ч, СРБ – 24 мг/л (норма до 10), прокальцитонин – 0,15 нг/мл (норма до 0,5); при серологическом исследовании – антитела класса IgG к CMV (200,6 МЕ/мл).

Обращено внимание на то, что периодичность фебрилитета у ребенка наблюдается с 1-го мес. жизни, сопровождается афтозным стоматитом и повышением острофазовых лабораторных показателей. Это позволяло предположить наличие АВЗ. Среди последних наиболее вероятными могли быть синдром Маршалла и синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром), при которых общим доминирующим симптомом является афтозный стоматит на фоне периодического лихорадочного периода.

Выписана с диагнозом: ОРВИ средней тяжести. Афтозный стоматит. Анемия легкой степени. Персистирующая CMV-инфекция. Синдром Marshall? Синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром)? Рекомендовано молекулярно-генетическое обследование.

Ребенок консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Взята кровь для молекулярно-генетического исследования. До получения результатов рекомендован однократный прием преднизолона (15 мг) в период эпизодов фебрилитета.

Ребенок повторно поступил в 3-е инфекционное отделение больницы им. З.А. Башляевой с жалобами на лихорадку до 38,5 °С, несмотря на однократный прием преднизолона, множественные язвы на слизистых ротовой полости и на языке (рис. 8).

При обследовании: в клиническом анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты – $18,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 75,3%), СОЭ – 27 мм/ч, СРБ – 22 мг/л. Продолжительность лихорадочного периода составляла 7 дней. Ребенок выписан домой с нормальной температурой и с уменьшением проявлений афтозного стоматита.

Повторная консультация в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Результаты молекулярно-генетического исследования: выявлены две мутации в гене MVK, кодирующем фермент мевалонаткиназу. **Диагноз:** аутовоспалительный синдром – синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром).

Ребенок госпитализирован в иммунологическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева для подбора патогенетической терапии. Препаратом выбора стал генно-инженерный рекомбинантный ингибитор интерлейкина-1 –

- **Рисунок 8.** Афты на языке ребенка (повторное поступление в 3-е инфекционное отделение)
- **Figure 8.** Tongue aphthae in a child (repeated admission to Infectious Diseases Unit 3)



канакинумаб (Иларис). Клиническое наблюдение и тщательное обследование ребенка при периодических госпитализациях в течение 3 мес. показали эффективность терапии. Периодической фебрильной лихорадки на фоне приема препарата не отмечалось. Рекомендовано пожизненное подкожное введение Илариса 1 раз в 8 нед., оформление инвалидности по месту жительства.

Заключение. Дефицит мевалонаткиназы относится к редким (орфанным) заболеваниям, и только генетическое исследование позволило поставить диагноз и верифицировать причину периодической фебрильной лихорадки. Накопление мевалоновой кислоты у ребенка в условиях дефицита фермента привело к гиперактивации врожденного иммунитета и чрезмерной выработке макрофагами ИЛ-1 β , провоспалительный эффект которого удалось блокировать индивидуально подобранным генно-инженерным препаратом.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИХОРАДКЕ

Приведенные данные о неясном длительном фебрилитете и многообразии его причин, а также описание отдельных клинических наблюдений свидетельствуют о необходимости серьезного обследования пациентов для верификации лихорадки. Диагностический поиск показал, что придерживаться строгой схемы обследования таких больных не представляется возможным, ибо оно должно основываться на деталях, так называемых «диагностических уликах» [7, 15]. При таком подходе трудно переоценить значимость анамнеза, прежде всего эпидемиологического. Тем не менее в обследовании следует придерживаться определенных ступеней – уровней, включающих комплексы конкретных методов исследования, с переходом от одного уровня к другому при отрицательных результатах [16]. Методы исследования каждого уровня следующие:

Уровень 1. ОАК+ толстая капля; ОАМ; посевы из зева, крови, мочи и кала; АСЛО; СРБ; ферритин; прокальцитонин; расширенный б/х анализ крови; реакции Видиля и на ВИЧ; реакция Манту; R-графия грудной клетки.

Уровень 2. АНФ, АТ к ДНК, РФ, ANCA, LE-клетки; реакции на токсоплазмоз, бруцеллез, боррелиоз, Bartonelлез; УЗИ сердца и сосудов, брюшной полости, малого таза; офтальмоскопия; КТ придаточных пазух и сосцевидного отростка; исследование костного мозга; сканиграфия костей.

Уровень 3. Сканиграфия с галлием всего тела (абсцессы, измененные лимфатические узлы, опухоли); КТ и МРТ.

ВЫБОР ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА

Сложности возникают и при лечении больных с неясной длительной лихорадкой, т. к. нет рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины [17]. В настоящее время вопрос о назначении лечения больным с ЛНГ решается индивидуально, в зависимости от клинических проявлений. Это прежде всего касается назначения антибиотиков. Крайне редко удается наблюдать ребенка с ЛНГ, не получившего хотя бы один курс антибиотика. У большинства врачей сложилось мнение, что если есть лихорадка да еще признаки воспаления в анализе крови, нужна антибактериальная терапия. Однако при стабильном состоянии пациента при ЛНГ до выяснения ее причины не следует назначать лечение, а ограничиться лишь жаропонижающими лекарственными средствами. Выбор жаропонижающего средства для детей следует основывать, прежде всего, на его безопасности, а не на силе эффекта. В терапевтических дозах препарат не должен вызывать побочные эффекты и иметь большой разрыв между терапевтической и токсической дозой. В настоящее время этим требованиям отвечают всего 2 препарата: ибупрофен и парацетамол.

Ибупрофен быстро всасывается в ЖКТ, и уже через 15–30 мин начинается его действие, продолжающееся в течение 8 часов. В ряде работ показано более быстрое и выраженное антипиретическое действие ибупрофена по сравнению с парацетамолом [18]. Ибупрофен обладает центральным и периферическим действием. Выраженный жаропонижающий эффект ибупрофена сочетается с анальгезирующим и противовоспалительным действием за счет блокады ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления. Противовоспалительного эффекта у парацетамола нет, т. к. препарат обладает только центральным действием. Именно поэтому ибупрофену отдается предпочтение при инфекциях у детей с выраженным воспалительным компонентом, а также в ситуациях, когда повышение температуры сопровождается болевыми реакциями. Многочисленными наблюдениями не подтверждено мнение о большей частоте побочных явлений при применении ибупрофена в сравнении с парацетамолом [18]. Вероятность возникновения побочных эффектов у ребенка при приеме возрастных доз ибупрофена чрезвычайно мала. Доказано, что гипотермия наблюдается намного реже, чем от приема других антипиретиков¹.

¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Feverish illness in children, NICE. Clinical Guideline. 2013. 160 c. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.

Проведенные 10-летние наблюдения за детьми, получавшими ибупрофен, не подтвердили опасений ни в отношении развития желудочных кровотечений, наблюдаемых у взрослых от применения НПВП, ни в снижении функции почек, ни в утяжелении течения астмы [19–22]. Однако ибупрофен не показан детям до 3 мес., при аспириновой бронхиальной астме, язвенном поражении желудочно-кишечного тракта, заболеваниях крови (гипокоагуляция, лейкопения, гемофилия), снижении слуха. Парацетамол разрешен детям с 1 мес в форме суспензии, однако противопоказан при нарушении функции печени и почек, дефиците фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа из-за опасности развития гемолиза, а также с большой осторожностью применяется при заболеваниях крови (тяжелая анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Из этого следует, что оба препарата имеют противопоказания.

На российском рынке представлен широкий выбор препаратов на основе ибупрофена. К препаратам выбора в педиатрической практике следует отнести препарат Нурофен для детей, завоевавший репутацию надежного и безопасного средства. Препарат выпускается в различных формах. Суспензия для приема внутрь (в 1 мл суспензии – 20 мг ибупрофена) расфасована во флаконы со специальным мерным шприцем. Суспензия не содержит сахара и красителей, рекомендована для приема внутрь

детям от 3 мес. Таблетированная форма (200 мг), рекомендованная детям в возрасте от 6 до 12 лет, содержит оптимальную дозу действующего вещества для этой возрастной категории. В составе таблетки нет красителей и прочих дополнительных компонентов, что снижает риск аллергических реакций. Обтекаемая форма и гладкая глазурь таблетки позволяют избежать сложностей при проглатывании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что неясная длительная лихорадка у детей ставит перед педиатром целый ряд вопросов, связанных с диагностикой, лечением, ответственностью перед родителями ребенка за длительность обследования, неясность диагноза и затягивание терапии. При выборе методов обследования каждого ребенка с неясной лихорадкой необходимо стремиться к получению наиболее значимой информации, требуется пристальное внимание, терпение и, конечно, знание основных заболеваний и синдромов, которые могут лежать в основе ЛНГ.



Поступила / Received 10.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 20.06.2020

Список литературы

- Гордеев А.В., Савушкина Н.М., Галушко Е.А. Лихорадка неясного происхождения. *Современная ревматология*. 2018;12(2):4–11. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-4-11.
- Дидковский Н.А., Танасова А.Н. Лихорадка. *РМЖ*. 2003;(4):189–195.
- Petersdorf R., Beeson P. Fever of unknown origin. *Medicine* (Baltimore). 1961;40:1–30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001.
- Узалаева Ш.А., Санова А. З., Сырхаева А. А. Лихорадка неясного генеза. *Молодой ученый*. 2019;(26):134–136. Режим доступа: https://moluch.ru/archive/264/611_24/.
- Durack D.T., Street A.C. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651090/>.
- Эль-Радхи А. Саиб, Кэрролл Дж., Клейн Н. (ред.). *Лихорадка у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 392 с.
- Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза. Всегда ли возможна расшифровка? *Трудный пациент*. 2015;(3):5–10. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/8675/>.
- Harnden A., Alves B., Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMI*. 2002;324(7351):1424–1425. doi: 10.1136/bmj.324.7351.1424.
- Kuppermann N., Fleisher G.R., Jatte D.M. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann. Emerg. Med*. 1998;31(6):679. doi: 10.1016/s0196-0644(98)70225-2.
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
- Ben-Chetrit E., Gattorno M., Gul A., Kastner D. L., Lachmann H.J., Touitou I., Ruperto N. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558–1565. doi: 10.1136/annrheum-dis-2017-212515.
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
- Lachmann H.J., Quartier P., So A., Hawkins P.N. The emerging role of interleukin-1β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):314–324. doi: 10.1002/art.30105.
- Bodar E.J., van der Hilst J.C., Drenth J.P., van der Meer J.W., Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*. 2005;63(7):260–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093577/>.
- Gaeta G.B., Fusco F.M., Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun*. 2006;27(3):205–211. doi: 10.1097/00006231-200603000-00002.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакардзе М.Д. (ред.). *Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению*. М.: Союз педиатров России; 2011. 208 с.
- Horowitz H.W. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? *N Engl J Med*. 2013;368(3):197–199. doi: 10.1056/NEJMp1212725.
- Bianciotto M., Chiappini E., Raffaldi I., Gabiano C., Tovo P.A., Sollai S. et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a casecontrol study. *Arch Dis Child*. 2013;98:218–221. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100.
- Desai P.R., Sriskandan S. Hypothermia in a child secondary to ibuprofen. *Arch Dis Child*. 2003;88(1):87–88. doi: 10.1136/adc.88.1.87-a.
- Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. doi: 10.1345/aph.1M332.
- Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shahet S. S. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053–1061. doi: 10.1542/peds.2011-1337.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакардзе М.Д. (ред.). *Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения*. 2-е изд., исп. и доп. М.: ПедиатрЪ; 2015. 286 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2019/07/Lihoradyashhij-rebenok.pdf>.

References

- Gordeev A.V., Savushkina N.M., Galushko E.A. Fever of unknown origin in rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):4–11. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-4-11.
- Didkovskiy N.A., Tanasova A.N. Fever. *RMZH = RMI*. 2003;(4):189–195. (In Russ.)
- Petersdorf R., Beeson P. Fever of unknown origin. *Medicine* (Baltimore). 1961;40:1–30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001.
- Uzalaeva Sh.A., Sanova A. Z., Syrkhayeva A. A. Fever of unknown origin. *Moloday uchenyy = Young Scientist*. 2019;(26):134–136. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/264/61124/>.
- Durack D.T., Street A.C. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651090/>.
- El-Radhi A. Sahib, Carroll J., Klein N. (eds.). *Clinical Manual of Fever in Children*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. 318 p. doi: 10.1007/978-3-540-78598-9.

7. Dvoretzkiy L.I. Fever of Unknown Origin. Is It Always Possible to Decode? *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2015;(3):5–10. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/8675/>.
8. Harnden A., Alves B., Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002;324(7351):1424–1425. doi: 10.1136/bmj.324.7351.1424.
9. Kuppermann N., Fleisher G.R., Jatte D.M. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann. Emerg. Med.* 1998;31(6):679. doi: 10.1016/s0196-0644(98)70225-2.
10. Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Naučno-praktičeskaja revmatologija = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
11. Ben-Chetrit E., Gattorno M., Gul A., Kastner D.L., Lachmann H.J., Touitou I., Ruperto N. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558–1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
12. Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St Petersburg)). *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
13. Lachmann H.J., Quartier P., So A., Hawkins P.N. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):314–324. doi: 10.1002/art.30105.
14. Bodar E.J., van der Hilst J.C., Drenth J.P., van der Meer J.W., Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*. 2005;63(7):260–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093577/>.
15. Gaeta G.B., Fusco F.M., Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun*. 2006;27(3):205–211. doi: 10.1097/00006231-200603000-00002.
16. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakaradze M.D. (eds.). *Feverish syndromes in children. Guidelines for diagnosis and treatment*. Moscow: Union of Paediatricians of Russia; 2011. 208 p. (In Russ.)
17. Horowitz H.W. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? *N Engl J Med*. 2013;368(3):197–199. doi: 10.1056/NEJMp1212725.
18. Bianciotto M., Chiappini E., Raffaldi I., Gabiano C., Tovo P.-A., Sollai S. et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. *Arch Dis Child*. 2013;98:218–221. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100.
19. Desai P.R., Sriskandan S. Hypothermia in a child secondary to ibuprofen. *Arch Dis Child*. 2003;88(1):87–88. doi: 10.1136/adc.88.1.87-a.
20. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. doi: 10.1345/aph.1M332.
21. Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shahet S. S. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053–1061. doi: 10.1542/peds.2011-1337.
22. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakaradze M.D. (eds.). *Febrile child. Diagnostic and treatment protocols*. 2nd ed. Moscow: Pediatr; 2015. 286 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2019/07/Lihoradyshhij-rebenok.pdf>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой 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-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, главный врач, 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: OsmanovIM@zdrav.mos.ru

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

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

Дмитриева Юлия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры 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: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmitrieva@mail.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

Короид Наталья Викторовна, врач-педиатр, заведующая 3-м инфекционным отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: 79166020368@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: OsmanovIM@zdrav.mos.ru

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

Aleksandra N. Goryainova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Speransky Chair of Paediatrics, 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Yulia A. Dmitrieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmitrieva@mail.ru

Aleksandra S. Vorobyeva, Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Natalya V. Koroid, Paediatrician, Head of Infectious Department 3, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение

Т.Е. Таранушенко ✉, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Н.Г. Киселева, e-mail: kinatta@rambler.ru

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Вопросы профилактики и лечения остеопороза у детей являются актуальной проблемой педиатрии и детской эндокринологии, что обусловлено необходимостью превентивных мероприятий для формирования адекватной костной массы и прочности кости, длительностью реабилитации при развитии заболевания и возникновении переломов, а также требованиями к оптимизации терапии данной патологии в детском возрасте.

Костная ткань является динамической и постоянно обновляющейся системой. К основным регуляторам остеогенеза относят микроэлементы (кальций, фосфор, цинк, фтор и др.), витамин D, гормоны (паратгормон, кальцитонин, гормон роста, кортикостероиды и др.), ростовые факторы (ИРФ-1, ИРФ-2, ЭРФ, ФРФ и др.), местные костнорезорбирующие факторы (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ПГЕ и др.) и механическую нагрузку. Процессы ремоделирования продолжаются на протяжении всей жизни, но наиболее интенсивно выражены до 18 лет. Наиболее важными факторами риска развития остеопороза являются недоношенность и/или ЗВУР в анамнезе, перенесенный рахит, низкое потребление белка, кальция и витамина D, дефицит веса, периоды активного роста, низкая физическая активность, эндокринные заболевания (сахарный диабет, соматотропная недостаточность, гипогонадизм и др.), соматическая патология (хронические болезни почек, печени, нарушения всасывания), прием некоторых медикаментов (ГКС, противосудорожные препараты, цитостатики и др.). Клинические проявления остеопороза у детей включают признаки тканевого дефицита кальция (трофические изменения ногтей, волос и эмали зубов, парестезии, боли в икроножных мышцах) и снижение минерализации кости (нарушения осанки, замедление темпов роста, боли в позвоночнике и крупных суставах, патологические низкоэнергетические переломы).

Мероприятия по профилактике остеопороза в детском возрасте предполагают регулярную физическую активность, рациональное питание, достаточную инсоляцию, выявление и лечение соматической патологии. Дополнительная фармакологическая коррекция проводится в группах риска: рекомендовано курсовое применение препаратов, содержащих витамин D, кальций и другие остеотропные минералы.

Вопросы лечения остеопороза у детей и подростков активно дискутируются. Обязательным компонентом терапии являются соли кальция в комбинации с витамином D. Рассматривается возможность использования бисфосфонатов, исследуется влияние на метаболизм костной ткани моноклональных антител (деносумаб), соматропина и анаболических стероидов. Дополнительно назначают немедикаментозные методы – ортопедическую коррекцию при переломах, ЛФК, гимнастику, лечебное плавание и массаж.

Ключевые слова: остеопороз, дети, подростки, минерализация костной ткани, критические периоды развития остеопороза, факторы риска остеопороза, профилактика и лечение остеопороза

Для цитирования: Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(10):164–171. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Paediatric osteoporosis: features of skeletal mineralization in children, prevention, and treatment

Tatiana E. Taranushenko ✉, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Natalya G. Kiseleva, e-mail: kinatta@rambler.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The prevention and treatment of osteoporosis in children is an urgent problem of pediatrics and pediatric endocrinology. This is due to the need for preventive measures for the formation of adequate bone mass and bone strength, the duration of rehabilitation during the development of the disease and the occurrence of fractures, as well as the requirements for optimizing the treatment of this pathology in childhood.

Bone tissue is a dynamic and constantly updated system. The main regulators of osteogenesis include trace elements (calcium, phosphorus, zinc, fluorine, etc.), vitamin D, hormones (parathyroid hormone, calcitonin, growth hormone, corticosteroids, etc.), growth factors (IRF-1, IRF-2, ERF, FRF, etc.), local bone-resorbing factors (IL-1, IL-6, TNF, PGE, etc.) and mechanical stress. Remodeling processes continue throughout life, but are most intense until 18 years of age.

The most important risk factors for developing osteoporosis are a history of prematurity and / or IUGR, rickets, low intake of protein, calcium and vitamin D, weight deficiency, periods of active growth, low physical activity, endocrine diseases (diabetes mellitus, growth hormone deficiency, hypogonadism, etc.), somatic pathology (chronic diseases of the kidneys, liver, malabsorption), taking

certain medications (GCS, anticonvulsants, cytostatics, etc.). Clinical manifestations of osteoporosis in children include signs of tissue calcium deficiency (trophic changes in the nails, hair and tooth enamel, paresthesia, pain in the calf muscles) and a decrease in bone mineralization (impaired posture, slowed growth, pain in the spine and large joints, pathological low-energy fractures). Measures to prevent osteoporosis in childhood include regular physical activity, a balanced diet, adequate insolation, and the identification and treatment of somatic pathology. Additional pharmacological correction is carried out in risk groups – the recommended course use of preparations containing vitamin D, calcium and other osteotropic minerals.

The treatment of osteoporosis in children and adolescents is actively debated. A mandatory component of therapy are calcium salts in combination with vitamin D. The possibility of using bisphosphonates is being examined, the effect of monoclonal antibodies (denosumab), somatropin and anabolic steroids on bone metabolism is being studied. In addition, non-pharmacological methods are prescribed - orthopedic correction for fractures, exercise therapy, gymnastics, therapeutic swimming and massage.

Keywords: osteoporosis, children, adolescents, bone mineralization, critical periods of osteoporosis, risk factors of osteoporosis, prevention and treatment of osteoporosis

For citation: Taranushenko T.E., Kiseleva N.G. Paediatric osteoporosis: features of skeletal mineralization in children, prevention and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):164–171. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) является актуальной проблемой педиатрии и детской эндокринологии. Это обусловлено распространенностью данной патологии, а также необходимостью длительной реабилитации при возникновении переломов. Вместе с тем раннее выявление факторов риска, своевременная профилактика и лечение позволяют сформировать адекватную минеральную плотность кости (МПК) и обеспечить полноценное качество жизни у пациентов данной группы [1–7]. По данным разных авторов, сниженные показатели МПК имеют 38–43% российских детей в возрасте 5–18 лет без сопутствующей соматической патологии (мальабсорбция, гепатит, тиреотоксикоз, сахарный диабет (СД) и др.), а остеопороз выявлен у 10–11% подростков 14–15 лет и у 5–6% подростков 17–18 лет. Во всех возрастных группах выявлена корреляция изменения МПК с патологией опорно-двигательного аппарата. Так, у детей и подростков с переломами трубчатых костей снижение МПК диагностировано в 41–45% случаев, остеопороз – в 6–7%, при сколиозе снижение МПК отмечается в 11,9% случаев, а при грубой деформации позвоночника – у 70% пациентов [1–4]. Основными факторами, способствующими развитию ОП у детей, являются быстрые темпы роста в сочетании с дефицитом основных компонентов, необходимых для адекватной минерализации кости. Современное качество питания не обеспечивает достаточного поступления кальция и витамина D. По данным литературы, 75% детей России испытывают дефицит кальция, у 30–40% выявлена недостаточность витамина D [1, 3, 8, 9]. Известно, что для адекватного обеспечения кальцием ребенок должен потреблять ежедневно 3–4 разных молочных продукта (напиток, творог, молочная каша) и 2–3 раза в неделю рыбу. По литературным данным, только 50% российских детей ежедневно получают молочные продукты, 35% – несколько раз в неделю, при этом среднесуточное потребление кальция составляет всего 400–800 мг при норме 1200–1500 мг. Рыба присутствует в рационе менее 2 раз в неделю у 64% детей и подростков [4, 5, 8–10]. Указанные обстоятельства определяют актуальность проблемы остеопороза в дет-

ском возрасте, обосновывают необходимость комплексного изучения факторов риска данной патологии, а также современных методов профилактики и лечения при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена.

Костная ткань – это соединительная ткань с высокой степенью минерализации межклеточного вещества, является самой прочной в организме и совместно с хрящевой тканью составляет скелетную систему человека. Основным микроэлементом, обеспечивающим минерализацию кости, является кальций. Вместе с тем в формировании минеральной плотности кости и поддержании структуры скелета участвуют и другие микроэлементы – фосфор, цинк, медь, магний, марганец, бор [8, 11]. По литературным данным, у детей установлена корреляция снижения МПК с изменением содержания указанных микроэлементов в волосах [8]. Основное депо кальция в организме – кости (98,9%), остальные запасы кальция распределены в зубах (0,51%), мягких тканях (0,51%), внеклеточной жидкости и плазме (0,08%).

Физиологическая потребность в микроэлементах зависит от возраста и не имеет гендерных различий (табл. 1).

- **Таблица 1.** Нормы физиологической потребности в минеральных веществах для детей и подростков России [10]
- **Table 1.** Standards for the mineral physiological requirements for children and adolescents in Russia [10]

Возраст	Кальций (мг в сутки)	Фосфор (мг в сутки)	Магний (мг в сутки)	Цинк (мг в сутки)	Медь (мг в сутки)
0–3 месяца	400	300	55	3	0,3
4–6 месяцев	500	400	60	3	0,3
7–12 месяцев	600	500	70	4	0,5
1–3 года	800	700	80	5	0,5
3–7 лет	900	800	200	8	0,6
7–11 лет	1100	1100	250	10	0,7
11–14 лет	1200	1200	300	12	0,8
14–18 лет	1200	1200	400	12	1,0

РЕГУЛЯЦИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Минеральный обмен и метаболизм в костной ткани являются сложным процессом, который контролируется целым рядом факторов (табл. 2) [1, 3–6, 12, 13].

Костная ткань является динамической и постоянно обновляющейся системой [1, 3–6, 12, 13].

Ремоделирование костной ткани – процесс разрушения (резорбции) и образования новой кости (остеосинтеза), осуществляется остеокластами и остеобластами и обеспечивается рядом факторов (табл. 3) [4–6, 12, 13].

● **Таблица 2.** Основные регуляторы минерального обмена и метаболизма в костной ткани

● **Table 2.** Major regulators of mineral metabolism and bone metabolism

Регулятор	Биологические эффекты
Витамин D	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция кишечной абсорбции кальция • усиление кишечной абсорбции фосфора • стимуляция костного ремоделирования и синтеза костного матрикса
Паратгормон	<ul style="list-style-type: none"> • всасывание кальция в ЖКТ • активация синтеза витамина D • снижение экскреции кальция с мочой • активация остеокластов • стимуляция костной резорбции
Кальцитонин	<ul style="list-style-type: none"> • поступление кальция в кость • угнетение активности остеокластов • торможение костной резорбции • подавление распада коллагена
Тиреоидные гормоны	<ul style="list-style-type: none"> • активация внутрикостного метаболизма • стимуляция остеобластов и остеокластов • стимуляция костной резорбции • активация синтеза ИФР-1
Половые гормоны	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция остеогенеза и созревания скелета • угнетение активности остеокластов • подавление продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО • усиление секреции СТГ, ИФР-1
Инсулин	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция синтеза костного матрикса и образование хряща • усиление продукции ИФР-1 • увеличение количества коллаген-продуцирующих клеток, активация остеобластов
Гормон роста	<ul style="list-style-type: none"> • продукция ИФР-1 • стимуляция пролиферации хондроцитов • усиление активности остеобластов • активация образования кальцитриола • увеличение абсорбции кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбции фосфора в почках
Глюкокортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • снижение всасывания кальция в кишечнике • торможение синтеза витамина D • повышение выведения кальция с мочой • угнетение активности остеобластов
Ростовые факторы (ИФР-1, ИФР-2, ЭРФ, ФРФ и др.)	<ul style="list-style-type: none"> • дифференцировка остеобластов • синтез органического матрикса • торможение резорбции кости
Местные костнорезорбирующие факторы (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ПГЕ и др.)	<ul style="list-style-type: none"> • замедление синтеза коллагена • активация остеокластогенеза • усиление резорбции кости

● **Таблица 3.** Факторы, обеспечивающие остеогенез

● **Table 3.** Factors that can modulate osteogenesis

Обеспечение	Регуляция
1 стадия – построение белкового матрикса	
<ul style="list-style-type: none"> • белок • фосфор, медь, фтор, цинк • железо, марганец, селен • витамины А, D, К, С, группы В 	<ul style="list-style-type: none"> • гормон роста, инсулин • тироксин • андрогены, эстрогены • факторы тимуса • механическая нагрузка
2 стадия – оссификация коллагена	
<ul style="list-style-type: none"> • кальций, фосфор, магний • лактоза 	<ul style="list-style-type: none"> • кальцитонин, паратгормон • рН крови • механическая нагрузка
3 стадия – ремоделирование (самообновление кости)	
<ul style="list-style-type: none"> • витамин D 	<ul style="list-style-type: none"> • кальцитонин, паратгормон • рН крови • механическая нагрузка

Цикл костного моделирования осуществляется в определенной последовательности и представляет сбалансированный процесс, результатом которого является формирование новой полноценной костной структуры (масса резорбированной и вновь образованной кости одинаковы).

Обновление костной ткани происходит регулярно и продолжается на протяжении всей жизни. Вместе с тем наиболее интенсивному ремоделированию кость подвергается в детском и подростковом возрасте, что обуславливает повышенную потребность в кальции и других минералах, формирующих МПК [4–6, 11–13]. У взрослого человека темпы остеосинтеза постепенно замедляются. По мнению ряда исследователей, снижение интенсивности ремоделирования и физиологическая атрофия костной ткани начинается ориентировочно с 30–35 лет, со скоростью уменьшения МПК у женщин на 1% за год, а у мужчин – на 1–2% за 5–10 лет [5, 6]. Поэтому накопление адекватной костной массы в периоде детства является важным условием прочности кости в последующие годы [5, 6, 12, 14].

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Физиологические особенности костной системы у детей определяют повышенную потребность в минеральных компонентах и витамине D.

Особенности костной ткани в детском возрасте [1–6, 11]:

1. Активное накопление кальция в костях и интенсивное формирование пиковой костной массы (ПКМ) (86% накапливается у детей до 14 лет, в том числе в период полового созревания – 30–40%).
2. Линейное вытяжение (рост) и гистологическое созревание кости.
3. Преобладание процессов остеосинтеза над костной резорбцией.
4. Высокая скорость обновления костной ткани (до 100% в год).

5. Периоды повышенного костного метаболизма (интенсивный рост, ускоренное remodelирование скелета, активная минерализация кости): 0–3 года, 5–7 лет, препубертат и период полового созревания.

6. Транзиторное снижение МПК на фоне ростового скачка в пубертатном периоде (примерно у 1/2 детей).

Костная система наиболее активно меняется в детском и подростковом возрасте. Сформированная в этот период ПКМ определяет прочность скелета на протяжении всей последующей жизни.

Остеопороз – это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящих к повышенной хрупкости и ломкости костей [4–7, 11–14].

Факторы риска остеопороза у детей и подростков [1, 2, 4–7, 11–14]:

1. Генетические и антропометрические факторы:

- периоды активного роста
- низкая костная масса при рождении (ЗВУР, недоношенность, преэклампсия во время беременности, низкая дотация кальция и витамина D во время беременности)
- генетическая (семейная) предрасположенность (остеопороз, тубулопатии, несовершенный остеогенез у родственников)

- женский пол

- этническая принадлежность (европейцы, азиаты)

- дефицит массы тела

2. Гормональные факторы:

- заболевания эндокринной системы (соматотропная недостаточность, болезнь/синдром Иценко – Кушинга, СД, гиперпаратиреоз, гипогонадизм, заболевания ЩЖ)

- позднее начало менструаций, аменорея, нарушения менструального цикла у девочек

- дефицит витамина D

3. Факторы внешней среды:

- вредные привычки (курение, алкоголь, избыток кофеина)

- питание с низким поступлением кальция, витамина D, белка, лактозы, других микроэлементов (отсутствие в рационе или недостаточное употребление молочных продуктов, мяса, рыбы, яиц и др.)

- малоподвижный образ жизни (гиподинамия, иммобилизация)

- интенсивные физические нагрузки (спорт)

4. Хронические соматические заболевания:

- заболевания ЖКТ (синдром мальабсорбции, нарушение функции печени)

- хроническая патология почек, хроническая почечная недостаточность

- ревматические заболевания

- хронические болезни легких

- лейкозы, лимфомы, нейробластома, миеломная болезнь

5. Ятрогенные факторы (при терапии более 3 месяцев):

- глюкокортикостероиды

- антиконвульсанты

- цитостатики

- антациды с алюминием

- ингибиторы протонной помпы

- фуросемид

- гепарин

- тироксин

6. Перенесенный в раннем детском возрасте витамин-D-дефицитный (младенческий, классический) рахит.

Критические периоды развития остеопороза у детей без сопутствующей соматической патологии: возраст 5–6 лет для детей обоего пола, 11–12 лет – для девочек, 13–15 лет – для мальчиков.

7. В эти возрастные периоды отмечается максимальное число переломов.

Физиологические особенности костной системы у детей определяют повышенную потребность в минеральных компонентах и витамине D.

Клинические проявления остеопороза у детей:

1. Внекостные проявления остеопороза:

- 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 и стоп

2. Костные проявления остеопороза:

- 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 остеопорозе: тело позвонков (компрессионные переломы), шейка бедра, область вертелов бедренной кости, дистального отдела лучевой кости, проксимального отдела плечевой кости.

ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Профилактика ОП, особенно у детей из групп риска, является важной задачей современной медицины.

1. Нефармакологическая профилактика остеопороза:

1.1. Активный образ жизни, регулярная физическая активность (ежедневно не менее 1 часа ходьба, гимнастика, плавание, танцы и др.).

1.2. Достаточная инсоляция.

1.3. Рациональное питание (адекватное поступление кальция, витамина D, белка).

● **Таблица 4.** Содержание кальция в некоторых продуктах питания [1, 4, 5, 9, 10]

● **Table 4.** Calcium content of some foods [1, 4, 5, 9, 10]

Продукт	Содержание кальция, мг/на 100 г
МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ	
сыр Пармезан	1300
твердые сыры	1000
молочное мороженое	140
молоко коровье (2,5–3,5%)	120
МОРЕПРОДУКТЫ	
сардины атлантические (консервы)	380
крабы	100
креветки	90
ОРЕХИ	
кунжут	1150
фундук	290
миндаль	254
орехи грецкие	83
фисташки	130
СЕМЕНА	
семена подсолнечника	100
семена тыквы	60
СУХОФРУКТЫ	
курага	170
изюм	56
ПРЯНЫЕ ТРАВЫ	
базилик	370
петрушка	245
сельдерей	240
кресс-салат	180
шнитт-лук	130
укроп	126
БОБОВЫЕ	
соевые бобы	240
фасоль	194
арахис	70
ДРУГИЕ ПРОДУКТЫ	
шоколад молочный	240
шоколад темный	60

Пищевые продукты, содержащие кальций (табл. 4):

- Молоко и молочные продукты
- Орехи
- Морепродукты
- Пряные травы
- Бобовые
- Сухофрукты
- Семена
- Минеральная вода
- Шоколад

Пищевые продукты, содержащие витамин D:

- Печень трески
- Жирные сорта рыбы (лосось, тунец, макрель, сельдь, скумбрия, палтус, форель, угорь, морской окунь)
- Печень животных
- Яичный желток
- Сливочное масло
- Жирные молочные продукты (сливки, сметана, творог)

Устранение факторов риска: ограничение в рационе продуктов, снижающих всасывание кальция (жиры, пепси-кола, какао, кофеин), отказ от вредных привычек (курение, употребление пива), уменьшение тяжелых физических нагрузок (табл. 5).

● **Таблица 5.** Факторы, влияющие на всасывание кальция в кишечнике

● **Table 5.** Factors affecting intestinal calcium absorption

Снижают всасывание кальция	Усиливают всасывание кальция:
<ul style="list-style-type: none"> • Фитин (зерновые продукты) • Щавелевая кислота (какао, щавель, шпинат, ревень и др.) • Железо • Избыток жиров, фосфатов (колбасные изделия, ортофосфорная кислота в составе колы, разрыхлители и др.), клетчатки 	<ul style="list-style-type: none"> • Витамин D • Лактоза • Лимонная кислота • Физическая активность • Белок • Низкий уровень pH в кишечнике

Выявление и лечение соматической патологии (патология печени, почек, кишечника и др.).

2. Фармакологическая профилактика остеопороза

2.1. Профилактика дефицита кальция.

К основным механизмам действия солей кальция на костную ткань относят снижение скорости резорбции кости, усиление пролиферации и дифференцировки остеобластов, а также активацию ростовых факторов и кальцитриола.

Показания к назначению препаратов кальция с профилактической целью [1–4, 11, 15]:

- недоношенность и/или ЗВУР в анамнезе
- низкое потребление белка, кальция, витамина D
- рахит (в анамнезе) и его последствия
- периоды активного роста
- идиопатическая задержка роста
- дефицит массы тела, нервная анорексия
- низкая физическая активность
- эндокринные заболевания (ЗГР, СШТ, сахарный диабет, СТГ-дефицит)

- синдром мальабсорбции, лактазная недостаточность, НБКМ
- хронические заболевания почек (ренальная остеодистрофия)
- прием ГКС, противосудорожных препаратов, цитостатиков
- переломы в анамнезе (при незначительной травме и/или повторные)

Рекомендации по приему препаратов кальция с профилактической целью:

1) Использовать органические соли кальция

По данным литературы, наиболее эффективной и безопасной формой из органических солей является цитрат кальция. К преимуществам цитратной формы следует отнести высокую биодоступность (всасывание независимо от приема пищи и кислотности желудочного сока), быстрая нормализация уровня ПТГ, эффективное восполнение дефицита кальция при низком диетарном потреблении, активное депонирование в костях и зубах, низкий риск развития кальциноза (цитрат хорошо растворяется в воде), отсутствие влияния на кальцификацию зон роста, хорошую переносимость (отсутствие симптомов диспепсии) [4].

2) Принимать препараты кальция совместно с витамином D (всасывание кальция в кишечнике и транспорт его в костную ткань осуществляются в присутствии витамина D) [12, 14, 21].

3) Суточную дозу препарата распределить на 2–3 приема, разовая доза – не более 500–600 мг элементарного кальция (для максимальной абсорбции, так как всасывание кальция происходит преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника).

4) Принимать препараты кальция во второй половине дня (процессы роста и остеомоделирования происходят в ночные часы).

5) Принимать препараты кальция во время или после еды, с достаточным количеством жидкости (для профилактики побочных эффектов) [14].

6) Курсы профилактического применения – по 1–3 месяца 2–3 раза в год.

7) Доза препарата кальция рассчитывается индивидуально в зависимости от возраста, физиологической потребности (табл. 1) и степени потребления кальций-содержащих продуктов.

Для нормального развития скелета и формирования МПК необходимы различные микроэлементы (цинк, медь, магний, бор и др.), поэтому для профилактики ОП у детей оптимально использовать препараты, в состав которых, помимо витамина D и кальция, входят и другие остеотропные минералы [4, 8, 11].

Противопоказания к применению препаратов кальция:

- 1) Гиперпаратиреоз (первичный и вторичный).
- 2) Декальцинирующие опухоли (миелома, костные метастазы).
- 3) Мочекаменная болезнь.
- 4) Почечная недостаточность.
- 5) Тяжелая гиперкальциурия.
- 6) Остеопороз, обусловленный иммобилизацией.

● **Рисунок.** Алгоритм назначения профилактических доз холекальциферола

● **Figure.** Algorithm for administration of prophylactic doses of cholecalciferol

Профилактика дефицита витамина D

Ребенок:

- ✓ не входящий в группу риска
- ✓ не имеющий анализа крови на 25 (ОН)D
- ✓ ребенок «на участке» у педиатра

профилактические дозы
водного раствора холекальциферола

Возраст (мес.)	Доза витамина D (МЕ/сут)
1–6	1000*
6–12	1000*
12–36	1500
старше 36	1000

*Вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).

2.2. Профилактика дефицита витамина D.

Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2018) (рис.).

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

В последние годы активно дискутируются вопросы лечения ОП у детей. Рассматривается возможность использования бисфосфонатов, обсуждаются вопросы рационального подбора доз препаратов кальция и витамина D, исследуется влияние соматропина и анаболических стероидов на метаболизм костной ткани [1, 2, 22]. Предметом научного поиска является изучение применения моноклональных антител (деносумаб) при ОП у детей¹ [23].

В настоящее время для терапии ОП у детей используют препараты, замедляющие резорбцию кости и активирующие остеосинтез [1–4, 6, 12, 15, 21] (табл. 6). Лечение продолжается от 2 до 4 лет, определяется причиной, а также клиническими особенностями течения заболевания.

Препараты кальция являются обязательным компонентом терапии ОП (кроме гиперпаратиреоза) для замедления потери костной массы и адекватного восполнения МПК. Эти эффекты достигаются за счет подавления кальция секреции ПТГ и замедления резорбции кости. По мнению ряда исследователей, монотерапия солями кальция или витамином D у детей не оправдана, максимальный положительный эффект достигается только при их сочетанном применении [1, 2, 4, 14, 15, 21].

¹Denosumab for Glucocorticoid-treated Children With Rheumatic Disorders: a Pilot Study. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02418273>.

- **Таблица 6.** Препараты для лечения остеопороза у детей
- **Table 6.** Drugs for the treatment of osteoporosis in children

Препараты	Особенности терапии
Препараты, замедляющие процессы разрушения кости	
Соли кальция	500–1000 мг в сутки
Бисфосфонаты* (этидроновая кислота)	Для детей старше 10 лет, 10 мг/кг в сутки Ксидифон – по показаниям возможно применение с раннего детского возраста
Препараты, усиливающие синтез костной ткани	
Анаболические стероиды	По индивидуальным показаниям, в метаболических дозах
Соматотропный гормон	
Препараты, одновременно замедляющие процессы разрушения и усиливающие синтез костной ткани	
Витамин D ₃ (холекальциферол)	500–1000 МЕ/сут
Гидроксидированный витамин D (альфакальцидол, кальцитриол)	Подбор дозы производится индивидуально (0,25–2 мг)

* Назначаются при отсутствии эффекта от других лекарственных средств.

Дополнительно при ОП у детей назначают немедикаментозные методы лечения – ортопедическую коррекцию при переломах (ортезы, корсеты, шинирование, гипсовые лонгеты и повязки), ЛФК, гимнастику, лечебное плавание (формирование мышечного корсета и правильной осанки) и массаж (через 1–2 месяца от начала медикаментозной терапии).

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Профилактика и своевременное лечение детей с остеопеническими состояниями определяют предупреждение необратимых изменений костной системы у детей и подростков, а также инвалидизацию взрослого населения. Для выявления отклонений на

- **Таблица 7.** Диспансеризация детей с остеопорозом (научно-практическая программа «Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей», 2006)
- **Table 7.** Osteoporosis children check-up (research and practical program: Calcium deficiency and osteopenia in children, 2006)

Показатель	Периодичность оценки
Уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина в крови	Каждые 6–12 месяцев
Экскреция кальция и фосфора с мочой	Каждые 3–6 месяцев
Остеоденситометрия тел позвонков или всего скелета (МПК)	1 раз в год («положительная» динамика костного метаболизма – прирост МПК за 1–2 года)
Биохимические маркеры остеомоделирования в крови и/или моче (с-концевой телопептид, костная ЩФ, остеокальцин, паратгормон, пиридинолин, оксипролин)	1 раз в 3 месяца (показатель неэффективности лечения – отсутствие нормализации биохимических маркеров за 3 месяца терапии)

ранней стадии необходимо проведение диспансеризации (табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, быстрые темпы роста в сочетании с дефицитом основных компонентов, необходимых для метаболизма кости, способствуют развитию остеопороза у детей. Своевременная профилактика в группах риска позволяет сформировать адекватную минеральную плотность костной ткани. Вопросы терапии остеопороза в детском возрасте остаются предметом научного поиска и требуют дальнейшего изучения.

Поступила / Received 25.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2020
Принята в печать / Accepted 11.06.2020

Список литературы

1. Ключников С.О., Кравчук Д.А., Оганян М.Г. Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;6(2):112–120. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-112-120.
2. 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.
3. Тыртова Д.А., Эрман М.В., Тыртова Л.В., Ивашкина Т.М. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2009;(2):164–173. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12792336>.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Захарова И.Н. (ред.). *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ТОРУС ПРЕСС; 2015. 464 с. Режим доступа: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955521#421.
5. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. (ред.). *Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы)*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
6. Рожинская Л.Я. *Системный остеопороз: практическое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство Мокеев; 2000. 195 с.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А. и др. *Остеопороз: клинические рекомендации МЗ РФ*. М.; 2016. 104 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
8. 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://pediatrjournal.ru/archive?show=319§ion=3283>.
9. 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://pediatrjournal.ru/archive?show=290§ion=2122>.
10. Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(6):478–493. doi: 10.15690/pf.v14i6.1831.
11. Дедов И.И., Петеркова В.А. (ред.). *Руководство по детской эндокринологии*. М.: Универсум Паблишинг; 2006. 595 с.
12. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. (ред.). *Руководство по детской эндокринологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 352 с.
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 832 с. Режим доступа: <https://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
14. Петеркова В.А., Коровина Н.А., Балева Л.С., Болотова Н.В., Бутко Т.С., Доскина Е.В. и др. *Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей, диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа Союза педиатров России*. М.; 2006. 48 с. Режим доступа: <https://www.grweb.se/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: <http://pulmo.rusvrach.ru/archive/vrach-2014-11-15.pdf>.
 17. Шапорова Н.Л., Трофимов В.Н. 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., Буклаев Д.С., Попков Д.А., Попков А.В., Губин А.В. и др. *Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию помощи пациентам с несовершенным остеогенезом*. М.; 2016.
 19. Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Щеплягина Л.А. Оценка обеспеченности кальцием детей дошкольного 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. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К. (ред.) *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
 21. Щеплягина Л.А., Чибрина Е.В., Римарчук Г.В., Самохина Е.О., Круглова И.В. Эффективность комбинированного препарата кальция и D3 у детей со снижением костной прочности. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(4):20–23. Режим доступа: https://atesmedica.ru/upload/articles/omniarticles/effektivnost_calciy_d3.pdf.
 22. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents – new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427–3437. doi: 10.1007/s00198-016-3723-3.
 23. Hoyer-Kuhn H., Netzer C., Koerber F., Schoenau E., Semler O. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:145. doi: 10.1186/s13023-014-0145-1.

References

1. Klijuchnikov S.O., Kravchuk D.A., Ogannisyayn M.G. Osteoporosis in children and its relevance for pediatric sports medicine. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):112–120. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-112-120.
2. Maltsev S.V., Mansurova G.S. Reduced Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment. *Voprosy sovremennoj peditrii = 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. Report 1. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Vestnik of St Petersburg University. Medicine*. 2009;(2):164–173. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12792336>.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I., Zakharova I.N. (ed.). *Vitamin D: a paradigm shift*. Moscow: TORUS PRESS; 2015. 464 p. (In Russ.) Available at: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955521#421.
5. Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. (ed.). *Physiology of growth and development of children and adolescents (theoretical and clinical issues)*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)
6. Rozhinskaya L.Ya. *Systemic osteoporosis: practical guide*. 2nd ed. Moscow: Mokeev Publisher; 2000. 195 p. (In Russ.)
7. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Grebennikova T.A. et al. *Osteoporosis: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2016. 104 p. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
8. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorob'yova A.S., Kuznetsova O.A. Microelementosis as a factor for development of osteopenia in adolescents. *Peditriya = Pediatrics*. 2012;91(1):67–75. (In Russ.) Available at: <https://peditriajournal.ru/archive?show=319§ion=3283>.
9. Scheplyagina L.A., Samohina E.O., Sotnikova E.N., Kруглова I.V. Effectiveness of food prevention of growth disorders at preschool age. *Peditriya = Pediatrics*. 2008;87(3):68–72. (In Russ.) Available at: <https://peditriajournal.ru/archive?show=290§ion=2122>.
10. Kodentsova V.M., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. The National Program for Optimization of Provision with Vitamins and Minerals of Children in Russia. Summary Review of the Document. *Peditricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):478–493. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i6.1831.
11. Dedov I.I., Peterkova V.A. (ed.). *Guide on pediatric endocrinology*. Moscow: Universum Publishing; 2006. 595 p. (In Russ.)
12. Brook Ch.G.D., Brown R.S. (eds.). *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*. 2008. doi: 10.1002/9780470696286.
13. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (ed.). *Endocrinology: national guidance*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2013. 832 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
14. Peterkova V.A., Korovina N.A., Baleva L.S., Bolotova N.V., Butko T.S., Doskina E.V. et al. *Calcium deficiency and osteopenic conditions in children, diagnosis, treatment, prevention: scientific and practical program of the Union of Paediatricians of Russia*. Moscow; 2006. 48 p. (In Russ.) Available at: <http://www.grweb.se/portfolio/mali/pdf/Ca.pdf>.
15. Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseeva O.G. Trace elements (copper, manganese, zinc, boron) and healthy bone: prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;(38):42–49. (In Russ.) 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: <http://pulmo.rusvrach.ru/archive/vrach-2014-11-15.pdf>.
17. Shapорова N.L., Trofimov V.I. Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive lung disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(11):54–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57.
18. Belova N.A., Kostik M.M., Buklaev D.S., Popkov D.A., Popkov A.V., Gubin A.V. et al. *Federal clinical guidelines (protocol) for care management of patients with osteogenesis imperfections*. Moscow; 2016. (In Russ.)
19. Kiselnikova L.P., Alekseeva I.A., Shcheplyagina L.A. The estimation of calcium availability for the adolescent children with high caries activity/ *Russian Stomatology = Rossiiskaya stomatologiya*. 2013;(2):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2013/2/032072-6406201326>.
20. Baranov A.A., Tutel'yan V.A., Moshetova L.K. (eds). *The national program: vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to management*. Moscow: Peditr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
21. Shcheplyagina L.A., Chibrina E.V., Rimarchuk G.V., Samokhina E.O., Kруглова I.V. The efficacy of a combined calcium-D3 preparation in children with decreased bone strength. *Voprosy prakticheskoy peditrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;4(4):20–23. (In Russ.) Available at: https://atesmedica.ru/upload/articles/omniarticles/effektivnost_calciy_d3.pdf.
22. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents – new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427–3437. doi: 10.1007/s00198-016-3723-3.
23. Hoyer-Kuhn H., Netzer C., Koerber F., Schoenau E., Semler O. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:145. doi: 10.1186/s13023-014-0145-1.

Информация об авторах:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «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

Киселева Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «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

Information about the authors:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med), Head of Chair for Paediatrics, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution “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 G. Kiseleva, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Chair for Paediatrics, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution “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

Ультразвуковая характеристика печени при раннем врожденном сифилисе у детей

Н.В. Матыскина¹, e-mail: mnv72@mail.ru

Т.Е. Таранушенко¹, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

А.В. Гольдшмидт²

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона; 660037, Россия, Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12

Резюме

Введение. Поражение печени при врожденном сифилисе у детей первых месяцев жизни наблюдается клинически у 74–86% в виде увеличения размеров и уплотнения при пальпации. Патологоанатомические исследования обнаруживают в 100% случаев типичные изменения в печени, которые сводятся к диффузной круглоклеточной инфильтрации, разрастанию соединительной ткани и образованию гумм.

Цель исследования. Проанализировать показатели ультразвукового исследования печени и селезенки с оценкой органного кровотока у детей, рожденных женщинами с сифилитической инфекцией, и выделить наиболее значимые признаки, сопутствующие раннему врожденному сифилису в неонатальном периоде.

Материалы и методы. В работе проанализированы данные комплексного обследования 397 новорожденных, находившихся под наблюдением с рождения до 1 месяца жизни, включенных в исследование с указанием на факт, рожденных женщинами, в анамнезе которых документированно подтверждена сифилитическая инфекция.

На основе общей выборки были сформированы три группы детей с рождения до 28 дней жизни с учетом Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом (Москва, 2015).

Результаты исследования и их обсуждение. В 1-й и 2-й группах наблюдения выявлено достоверное увеличение косоугольного размера правой доли – $74,3 \pm 0,7$ мм ($p < 0,05$) и $73,9 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$) против $68,8 \pm 0,3$ мм в контроле, а также толщины левой доли печени – $35,3 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$) и $34,8 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$) против $31,4 \pm 0,7$ мм в контрольной группе. Наряду с этим, в указанных группах отмечен более высокий показатель максимальной скорости кровотока в воротной вене, которая в указанных 1-й и 2-й группах составила $0,26 \pm 0,02$ м/сек ($p < 0,05$) и $0,25 \pm 0,02$ м/сек ($p < 0,05$) соответственно против $0,20 \pm 0,02$ м/сек в контроле. Наряду с сонографическими признаками, установлено достоверное преобладание случаев гипербилирубинемии в 1-й и 2-й группах новорожденных – 24,1% ($p < 0,001$) и 19,9% соответственно против 9,0% в контрольной группе (неонатальный гепатит диагностирован у 11,4% новорожденных с ранним врожденным сифилисом).

Заключение. К ультразвуковым особенностям печени при раннем врожденном сифилисе следует отнести увеличение размеров, структурные изменения в печени (только при РВС с симптомами) и особенности гемодинамики, характеризующиеся усилением кровотока за счет повышения абсолютного значения линейных скоростей (максимальной систолической и минимальной диастолической) при сниженном индексе сопротивления.

Ключевые слова: ранний врожденный сифилис, новорожденный, ультразвуковое исследование, ультразвукографическое исследование, особенности печени и селезенки

Для цитирования: Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Гольдшмидт А.В. Ультразвуковая характеристика печени при раннем врожденном сифилисе у детей. *Медицинский совет.* 2020;(10):172–178. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-172-178.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ultrasonic characteristic of the liver in early congenital syphilis in children

Natalia V. Matyskina¹, e-mail: mnv72@mail.ru

Tatiana E. Taranushenko¹, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Andrey V. Goldshmidt²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20; 12 Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk, 660037, Russia

Abstract

Introduction. Liver lesion in congenital syphilis in infants in the first months of life is clinically observed in 74–86% of children in the form of enlargement and thickening during palpation. Pathological and anatomical studies reveal in 100% of cases typical changes in the liver, which are mainly due to diffuse round-cell infiltration, expansion of connective tissue and formation of gummas.

Purpose of research. To analyze the indicators of ultrasound examination of the liver and spleen with the assessment of organ blood flow in children born to women with syphilitic infection and to identify the most significant signs associated with early congenital syphilis in the neonatal period.

Materials and methods. The paper analyzes the data of a comprehensive survey of 397 newborns who were under observation from birth to 1 month of life, included in the study with the indication of the fact, born to women with a history of documented confirmed syphilitic infection.

On the basis of the total sample, three groups of children from birth to 28 days of life were formed, taking into account the Federal clinical guidelines for the management of patients with syphilis (Moscow, 2015).

The results of the study and their discussion. In 1 and 2 study groups found a significant increase in the oblique vertical size of the right lobe was 74.3 ± 0.7 mm ($p < 0.05$) and 73.9 ± 0.4 mm ($p < 0.05$), vs. 68.8 ± 0.3 mm in the control, as well as the thickness of the left lobe of the liver is 35.3 ± 0.4 mm ($p < 0.05$) and 34.8 ± 0.6 mm ($p < 0.05$), compared to 31.4 ± 0.7 mm in the control group. Along with this, in these groups, a higher index of the maximum blood flow velocity in the portal vein was noted, which in these 1 and 2 groups was 0.26 ± 0.02 m/s ($p < 0.05$) and 0.25 ± 0.02 m/s ($p < 0.05$), respectively, against 0.20 ± 0.02 m/s in the control. Along with sonographic signs, there was a significant prevalence of hyperbilirubinemia in groups 1 and 2 of newborns – 24.1% ($p < 0.001$) and 19.9%, respectively, against 9.0% in the control group (neonatal hepatitis was diagnosed in 11.4% of newborns with early congenital syphilis).

Conclusion. The ultrasound features of the liver and early congenital syphilis include an increase in size, structural changes in the liver (only in PBC with symptoms) and hemodynamic features, characterized by increased blood flow by increasing the absolute value of linear velocities (maximum systolic and minimum diastolic) with a reduced resistance index.

Keywords: early congenital syphilis, newborn, ultrasonic diagnostics, ultrasonography, liver and spleen features

For citation: Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Goldschmidt A.V. Ultrasonic characteristic of the liver in early congenital syphilis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):172–178. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-172-178.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поражение печени при врожденном сифилисе у детей первых месяцев жизни наблюдается клинически у 74–86% в виде увеличения размеров и уплотнения при пальпации. Патологоанатомические исследования обнаруживают в 100% случаев типичные изменения в печени, которые сводятся к диффузной круглоклеточной инфильтрации, разрастанию соединительной ткани и образованию гумм. Одним из методов выявления структурных изменений печени является ультразвуковое исследование. Ультразвуковая оценка плотности и однородности паренхимы печени является одним из основных компонентов интегральной характеристики этого органа. Данное исследование позволяет выявлять нарушения порто-печеночного кровотока при ряде заболеваний, в том числе врожденных инфекциях, омфалитах, перифлебитах пупочной вены, гепатитах с перипортальным фиброзом и флебитом печеночных вен, холестазом. Изменения портальной гемодинамики могут начинать формироваться как в антенатальном периоде, так и в периоде новорожденности [1–6].

Диагностика структурных нарушений печени и селезенки при раннем врожденном сифилисе представляет значительные клинические трудности, однако использование современных скрининговых методов диагностики, в том числе ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием, позволяет своевременно выявить изменения этих органов даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. Данные научных исследований по диагностической значимости указанных методик при РВС у новорожденных очень малочисленны и неоднозначны [7–12]. Представленные в литературе

исследования УЗИ печени при врожденном сифилисе не позволяют делать выводы в эхографическом аспекте о конечном этапе развития патологического процесса с внутриутробным началом [13–16].

Таким образом, малочисленность данных о частоте, характере поражения и динамике сонографических изменений печени и селезенки при сифилитической инфекции у новорожденных определяет необходимость продолжения исследовательских работ по данной проблеме.

Цель исследования. Проанализировать показатели ультразвукового исследования печени и селезенки с оценкой органного кровотока у детей, рожденных женщинами с сифилитической инфекцией, и выделить наиболее значимые признаки, сопутствующие раннему врожденному сифилису в неонатальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы данные комплексного обследования 397 новорожденных, находившихся под наблюдением с рождения до 1 месяца жизни, включенных в исследование с указанием на факт, рожденных женщинами, в анамнезе которых документированно подтверждена сифилитическая инфекция.

Анализ каждого случая проводился по единому протоколу, включающему данные анамнеза матери, клинических проявлений у новорожденного ребенка, рентгенологического исследования и результатов серологических реакций (РМП, ИФА (IgM и IgG) и РПГА). Все дети были осмотрены окулистом, оториноларингологом и дерматовенерологом.

На основе общей выборки были сформированы три группы детей с рождения до 28 дней жизни с учетом

Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом (Москва, 2015) [17]:

- 1-я группа – 114 новорожденных с ранним врожденным сифилисом (РВС) с симптомами;
- 2-я группа – 117 больных с ранним врожденным сифилисом скрытым;
- 3-я группа – 166 новорожденных, имеющих специфические трепонемные антитела как следствие трансплацентарного переноса.

Критерии формирования групп:

- указание в анамнезе документированной подтвержденной сифилитической инфекции у матери;
- клинический симптомокомплекс, характерный для врожденного сифилиса;
- результаты лабораторных исследований, подтверждающие диагноз.

Ранний врожденный сифилис был выставлен в соответствии с Международной статистической классификацией болезней X пересмотра (раздел A50 «Врожденный сифилис»).

Диагностика раннего врожденного скрытого сифилиса проводилась на основании Приказа Минздрава России от 30.07.2001 г. №291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем», приложение 3 «Тактика взаимодействия врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, неонатологов и педиатров по профилактике и диагностике врожденного сифилиса» и Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом, Москва, 2015 г.

Ранний врожденный сифилис с симптомами диагностировался на основании специфических клинических признаков, соответствующих данному заболеванию, а также с учетом положительных серологических реакций.

Из родильных домов в отделение патологии новорожденных детей переведены 397 пациентов в возрасте 3–7 суток. Повод для госпитализации – необходимость уточнения диагноза и решения вопроса о лечении. В контрольную группу вошли 150 детей II группы здоровья в раннем неонатальном периоде (первых 7 суток жизни) от здоровых матерей.

Данные клинического осмотра включали выявление специфических клинических симптомов раннего врожденного сифилиса и сопутствующих состояний; рентгенологическое исследование длинных трубчатых костей, ультразвуковое исследование головного мозга, печени и селезенки, исследование ликвора.

Комплексное УЗИ печени и селезенки выполнено при помощи ультразвукового сканера «ACUCON 128xp/4» с использованием мультисигментного датчика 5 МГц и включало:

- а) Ультразвуковое исследование в реальном масштабе времени и В-режиме по стандартной методике с оценкой контуров, размеров, эхоструктуры ткани печени, селезенки с оценкой анатомических особенностей сосудов данной области (диаметр, протяженность).
- б) Цветовое доплеровское картирование (ЦДК), в основе которого лежит кодирование различными цветами

направлений и скоростей кровотока при двухмерной визуализации сосудов. Красный цвет ультразвукового изображения показывает направление движения крови к датчику, а синий – от датчика; более светлые оттенки цвета характеризуют скорости кровотока, а темные и насыщенные – низкие скорости. Исследовался комплекс сосудов порто-печеночного региона: воротная вена – магистральный ствол; селезеночная вена в области поджелудочной железы; общая печеночная и селезеночная артерии в области чревного ствола. При цветной визуализации сосудов исследуемой области после получения их изображения в серой шкале на цветной шкале скоростей устанавливались показатели для венозных сосудов значением от 15 м/сек и ниже; для артериальных – от 36 м/сек и выше. При необходимости детального осмотра зоны интереса уменьшалась глубина ультразвукового луча и включалась программа «Zoom», позволяющая увеличить изображение исследуемой области.

Для получения ультразвукового изображения воротной вены на всем протяжении с ЦДК датчик располагали так, чтобы плоскость сканирования максимально совпала с анатомическим ходом исследуемого сосуда.

Визуализация с измерением диаметра селезеночной вены на всем ее протяжении осуществлялась из разных доступов.

Поперечное сканирование в эпигастральной области позволяло определить селезеночную вену в горизонтальной и нисходящей ее части (в проекции хвоста и тела поджелудочной железы) и в месте ее слияния с воротной веной.

Визуализация ворот селезенки проводилась при косом сканировании по средне-аксиллярной линии из межреберного доступа в положении новорожденного на правом боку.

Общая печеночная и селезеночная артерии при ЦДК визуализировались при поперечном сканировании в эпигастральной области несколько левее средней линии, в проекции поджелудочной железы над селезеночной веной в виде ультразвукового симптома «чайки». Важно отметить, что измерение диаметров исследуемых сосудов проводилось многократно, фиксировался средний размер.

в) Импульсная доплерография вышеперечисленных сосудов выполнялась с качественной и количественной оценкой показателей кровотока – формы доплеровской кривой сдвига частот, максимальной линейной скорости кровотока (А, м/сек), минимальной линейной скорости кровотока (В, м/сек), средней скорости кровотока (ТМХ, м/сек), индексов периферического сопротивления – резистентного (RI) и пульсаторного (PI). Результаты спектрального анализа отображались в виде кривой на графическом спектральном дисплее.

Непосредственно измеряемые показатели кровотока:

V_{max} – максимальная систолическая скорость;

V_{min} – минимальная диастолическая скорость;

V_{mean} (ТМХ) – средняя скорость кровотока за один сердечный цикл.

Для получения количественных параметров кровотока, не зависящих от склона датчика, определялись индексы:

$$R_i = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max} \text{ (Pourcelot, 1975)}$$

$$P_i = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}} \text{ (Gosling, 1974).}$$

При статистической обработке использованы программы IBM SPSS Statistics 20. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Рассчитанные значения критерия χ^2 сравнивались с критическими значениями для заданного числа степеней свободы. В том случае если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рассмотренных выше четырех группах новорожденных методом УЗИ и ЦДК изучены размеры и структура печени и селезенки, а также состояние порто-печеночного кровотока.

На первом этапе исследования изучены средние размеры печени и селезенки (табл. 1). Измерение трех основных размеров печени показало достоверное увеличение в 1-й и 2-й группах косоуго вертикального размера правой доли – $74,3 \pm 0,7$ мм ($p < 0,05$) и $73,9 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$) против $68,8 \pm 0,3$ мм в контроле и толщины левой доли печени – $35,3 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$) и $34,8 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$) против $31,4 \pm 0,7$ мм в контрольной группе. Показатели кранио-каудального размера левой доли не имели существенных различий в рассматриваемых группах.

Причиной увеличения печени может быть клеточная инфильтрация, обусловленная гепатитом, реакция ретикуло-эндотелиальной системы, холестаза [18–20].

Размеры селезенки были также достоверно увеличены у новорожденных в 1-й и 2-й группах – длинник $43,9 \pm 0,1$ мм ($p < 0,05$) и $44,1 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$) соответственно против $40,7 \pm 0,6$ мм в контроле; поперечник – $22,5 \pm 0,1$ мм ($p < 0,05$) и $22,2 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$) соответственно против $19,7 \pm 0,3$ мм в контроле. Данные за гиперспленизм отсутствовали. Сочетанность поражения печени и селезенки объясняется тесной связью этих органов, общностью их иннервации и путей лимфооттока [21–24]. Эхоструктура ткани печени характеризовалась наличием изменений по паренхиматозному гомогенному типу, при котором отмечалась эхографическая картина однородности печени с умеренно пониженной эхогенностью. У детей с ранним врожденным сифилисом с симптомами в 20% наблюдениях выявлялись диффузные гетерогенные структурные изменения печени. На втором этапе исследования данными импульсной доплерографии не выявлено достоверных различий в диаметре воротной вены у новорожденных обследованных групп (табл. 2). Максимальная скорость кровотока в воротной вене была достоверно больше в 1-й и 2-й группах и составила $0,26 \pm 0,02$ м/сек ($p < 0,05$) и $0,25 \pm 0,02$ м/сек ($p < 0,05$) соответственно против $0,20 \pm 0,02$ м/сек в контроле. Увеличение кровотока может быть отражением компенсаторного организма усиления кровоснабжения при патологическом процессе [2–3, 18–20].

Не выявлено достоверных изменений в диаметре и максимальной линейной скорости кровотока селезеночной вены в обследуемых группах.

Максимальная скорость кровотока в общей печеночной артерии достоверно возрастала у детей с РВС в 1-й и 2-й группах – $0,73 \pm 0,02$ м/сек и $0,72 \pm 0,02$ м/сек ($p < 0,05$) соответственно против $0,66 \pm 0,02$ м/сек в контроле, что можно объяснить усилением кровоснаб-

● **Таблица 1.** Размеры печени и селезенки по данным УЗИ у новорожденных в исследуемых группах

● **Table 1.** Size of the liver and spleen according to ultrasonic diagnostics data in newborns in the study groups

Группы детей	Число обследованных п (абс.)	Размеры печени M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)			Размеры селезенки M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	
		КВР правой доли (мм)	КВР левой доли (мм)	Толщина левой доли (мм)	Длинник (мм)	Поперечник (мм)
1-я группа	117 (100)	74,3 ± 0,7* (64–78) 75 (66–76)	44,6 ± 0,5 (40–47) 45 (43–46)	35,3 ± 0,4* (28–38) 35 (30–37)	43,9 ± 0,1* (38–47) 44 (40–46)	22,5 ± 0,1* (17–25) 23 (19–24)
2-я группа	114 (100)	73,9 ± 0,4* (63–78) 73 (65–76)	43,1 ± 0,8 (39–47) 43 (41–45)	34,8 ± 0,6* (28–39) 35 (30–37)	44,1 ± 0,4* (38–47) 44 (40–46)	22,2 ± 0,3* (18–25) 22 (20–24)
3-я группа	166 (100)	67,5 ± 0,8 (62–72) 68 (64–70)	44,4 ± 0,3 (40–48) 45 (42–47)	31,6 ± 0,5 (26–34) 32 (28–32)	41,6 ± 0,8 (34–44) 42 (37–43)	20,3 ± 0,4 (18–24) 21 (20–23)
4-я группа	150 (100)	68,8 ± 0,3 (61–72) 69 (64–70)	44,1 ± 0,4 (39–47) 44 (41–46)	31,4 ± 0,7 (26–35) 32 (28–34)	40,7 ± 0,6 (34–45) 41 (36–43)	19,7 ± 0,3 (18–24) 20 (19–22)

Примечание: * достоверность различий в сравнении с IV группой ($p < 0,05$).

Обозначения: n – численность обследованных групп; M – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего значения; min – минимальное значение; max – максимальное значение; Me – медиана; C₂₅-C₇₅ – нижний и верхний квартиль.

жения измененных участков и стромы печени (табл. 3). Увеличение диастолической скорости также отмечено только в 1-й и 2-й группах – $0,23 \pm 0,02$ м/сек ($p < 0,05$) и $0,22 \pm 0,01$ м/сек ($p < 0,05$) соответственно против $0,18 \pm 0,03$ м/сек в контроле. Статистически достоверное увеличение средней линейной кровотока в 1-й и 2-й группах – $0,38 \pm 0,02$ м/сек ($p < 0,05$) и $0,39 \pm 0,03$ м/сек ($p < 0,05$) соответственно и $0,34 \pm 0,03$ в контрольной группе подтверждает увеличение артериального кровотока.

Указанные изменения могут быть связаны с рефлекторным механизмом усиления кровотока и характеризуют относительную артериальную гиперемии, что согласуется с особенностями гемодинамики печеночной артерии.

Пульсаторный индекс у новорожденных 1-й и 2-й групп достоверно снижался ($1,33 \pm 0,02$ и $1,28 \pm 0,04$) и индекс резистентности ($0,71 \pm 0,02$ и $0,69 \pm 0,03$) против $1,44 \pm 0,05$ и $0,75 \pm 0,01$, что обусловлено ускорением за счет возрастания диастолической скорости. Максимальная

систолическая, минимальная диастолическая и средняя скорость кровотока, а также систоло-диастолическое соотношение, резистентный и пульсаторный индексы в селезеночной артерии не имели достоверных различий в обследуемых группах (табл. 4).

Наряду с сонографическими признаками, проанализирована частота выявления желтушного синдрома в периоде новорожденности. Установлено достоверное преобладание данного синдрома в 1-й и 2-й группах новорожденных – 24,1% ($p < 0,001$) и 19,9% соответственно против 9,0% в контрольной группе. Среднее значение максимального подъема общего билирубина на третьи сутки жизни составило $298,6 \pm 12,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$) в 1-й группе и достоверно превысило контроль – $179,8 \pm 9,6$ мкмоль/л. Гепатит, который сопровождался желтушным и гепатолиенальным синдромами, диагностирован у 11,4% новорожденных (максимальная концентрация общего билирубина при гепатите составила от 296,8 до 416,8 мкмоль/л с преобладанием прямой фракции).

- **Таблица 2.** Показатели кровотока в воротной и селезеночных венах по данным УЗИ у новорожденных в исследуемых группах
- **Table 2.** Blood flow indices in the portal and splenic veins according to ultrasonic diagnostics data in newborns in the study groups

Группы детей	Число обследованных п (абс.)	Воротная вена M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)		Селезеночная вена M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	
		Диаметр (мм)	V _{max} (м/сек)	Диаметр (мм)	V _{max} (м/сек)
1-я группа	117 (100)	3,9 ± 0,2 (3,3–4,3) 3,9 (3,7–4,1)	0,26 ± 0,02* (0,16–0,29) 0,26 (0,19–0,28)	2,2 ± 0,05 (2,1–2,4) 2,2 (2,1–2,3)	0,20 ± 0,01 (0,16–0,23) 0,20 (0,18–0,22)
2-я группа	114 (100)	3,8 ± 0,3 (3,1–4,3) 3,8 (3,4–4,1)	0,25 ± 0,02* (0,17–0,29) 0,25 (0,19–0,28)	2,1 ± 0,03 (2,0–2,4) 2,1 (2,0–2,3)	0,19 ± 0,02 (0,15–0,22) 0,19 (0,17–0,21)
3-я группа	166 (100)	3,9 ± 0,2 (3,4–4,4) 3,9 (3,6–4,2)	0,22 ± 0,03 (0,16–0,26) 0,22 (0,18–0,24)	2,2 ± 0,5 (2,1–2,4) 2,2 (2,1–2,3)	0,21 ± 0,04 (0,16–0,23) 0,21 (0,18–0,22)
4-я группа	150 (100)	4,0 ± 0,2 (3,5–4,3) 4,0 (3,7–4,2)	0,20 ± 0,02 (0,16–0,24) 0,20 (0,18–0,22)	2,1 ± 0,04 (2,0–2,4) 2,1 (2,0–2,3)	0,19 ± 0,01 (0,15–0,22) 0,19 (0,17–0,21)

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с IV группой ($p < 0,05$).

Обозначения: п – численность обследованных групп; M – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего значения; min – минимальное значение; max – максимальное значение; Me – медиана; C₂₅-C₇₅ – нижний и верхний квартиль.

- **Таблица 3.** Показатели кровотока в общей печеночной артерии по данным УЗИ у новорожденных в исследуемых группах
- **Table 3.** Blood flow rates in the common hepatic artery according to ultrasonic diagnostics data in newborns in the study groups

Группы детей	Число обследованных п (абс.)	V _{max} м/сек	V _{min} м/сек	TAMX м/сек	R _i	P _i	V _{max} /V _{min}
		M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)
1-я группа	117 (100)	0,73 ± 0,02* (0,66–0,77) 0,73 (0,69–0,75)	0,23 ± 0,02* (0,18–0,26) 0,23 (0,20–0,25)	0,38 ± 0,02* (0,34–0,41) 0,38 (0,36–0,40)	0,71 ± 0,02* (0,67–0,74) 0,71 (0,69–0,73)	1,33 ± 0,02* (1,26–1,37) 1,33 (1,28–1,36)	3,48 ± 0,1* (3,43–3,61) 3,48 (3,44–3,53)
2-я группа	114 (100)	0,72 ± 0,02* (0,65–0,76) 0,72 (0,67–0,74)	0,22 ± 0,01* (0,18–0,26) 0,22 (0,20–0,25)	0,39 ± 0,03* (0,34–0,42) 0,39 (0,36–0,41)	0,69 ± 0,03* (0,66–0,74) 0,69 (0,67–0,72)	1,28 ± 0,04* (1,25–1,36) 1,28 (1,26–1,34)	3,37 ± 0,3* (3,32–3,54) 3,37 (3,34–3,48)
3-я группа	166 (100)	0,68 ± 0,03 (0,64–0,75) 0,68 (0,66–0,74)	0,18 ± 0,02 (0,16–0,24) 0,18 (0,19–0,22)	0,35 ± 0,03 (0,31–0,38) 0,35 (0,33–0,37)	0,74 ± 0,02 (0,69–0,77) 0,74 (0,71–0,76)	1,45 ± 0,03 (1,31–1,48) 1,44 (1,34–1,46)	3,8 ± 0,4 (3,64–3,98) 3,8 (3,68–3,94)
4-я группа	150 (100)	0,66 ± 0,02 (0,64–0,74) 0,67 (0,65–0,71)	0,18 ± 0,03 (0,15–0,24) 0,18 (0,19–0,22)	0,34 ± 0,03 (0,31–0,39) 0,34 (0,32–0,37)	0,75 ± 0,03 (0,69–0,78) 0,75 (0,71–0,77)	1,44 ± 0,05 (1,36–1,48) 1,44 (1,38–1,46)	4,1 ± 0,2 (3,74–4,21) 4,1 (3,80–4,18)

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с IV группой ($p < 0,05$).

Обозначения: п – численность обследованных групп; M – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего значения; min – минимальное значение; max – максимальное значение; Me – медиана; C₂₅-C₇₅ – нижний и верхний квартиль.

● **Таблица 4.** Показатели кровотока в селезеночной артерии по данным УЗИ у новорожденных в исследуемых группах
 ● **Table 4.** Blood flow rates in the splenic artery according to ultrasonic diagnostics data in newborns in the study groups

Группы детей	Число обследованных n (abc)	V_{max} м/сек M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	V_{min} м/сек M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	TAMX м/сек M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Ri M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Pi M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	V_{max}/V_{min} M ± m; (min – max) Me (C ₂₅ -C ₇₅)
1-я группа	117 (100)	0,72 ± 0,03 (0,64–0,75) 0,73 (0,66–0,74)	0,20 ± 0,04 (0,16–0,24) 0,20 (0,18–0,22)	0,41 ± 0,02 (0,36–0,44) 0,41 (0,38–0,43)	0,72 ± 0,02 (0,66–0,75) 0,72 (0,69–0,74)	1,24 ± 0,03 (1,21–1,31) 1,25 (1,23–1,29)	3,42 ± 0,3 (3,26–3,57) 3,42 (3,30–3,53)
2-я группа	114 (100)	0,73 ± 0,02 (0,65–0,76) 0,72 (0,68–0,74)	0,21 ± 0,02 (0,16–0,24) 0,20 (0,18–0,22)	0,41 ± 0,03 (0,36–0,45) 0,41 (0,38–0,43)	0,71 ± 0,03 (0,66–0,74) 0,71 (0,68–0,73)	1,23 ± 0,04 (1,20–1,27) 1,23 (1,22–1,26)	3,26 ± 0,3 (3,16–3,54) 3,27 (3,21–3,48)
3-я группа	166 (100)	0,70 ± 0,03 (0,64–0,74) 0,71 (0,66–0,73)	0,22 ± 0,03 (0,17–0,24) 0,22 (0,19–0,23)	0,42 ± 0,02 (0,37–0,45) 0,42 (0,39–0,44)	0,69 ± 0,03 (0,66–0,75) 0,70 (0,68–0,74)	1,22 ± 0,03 (1,18–1,26) 1,22 (1,20–1,25)	3,32 ± 0,4 (3,19–3,49) 3,33 (3,24–3,44)
4-я группа	150 (100)	0,73 ± 0,02 (0,66–0,75) 0,73 (0,68–0,74)	0,22 ± 0,03 (0,16–0,25) 0,22 (0,19–0,24)	0,43 ± 0,02 (0,38–0,46) 0,43 (0,39–0,45)	0,69 ± 0,02 (0,66–0,75) 0,69 (0,71–0,73)	1,23 ± 0,02 (1,19–1,27) 1,23 (1,21–1,26)	3,36 ± 0,2 (3,24–3,51) 3,36 (3,28–3,47)

Обозначения: n – численность обследованных групп;
 M – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего значения; min – минимальное значение; max – максимальное значение; Me – медиана; C₂₅-C₇₅ – нижний и верхний квартиль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненное исследование позволяет отнести к сонографическим особенностям печени и селезенки при раннем врожденном сифилисе увеличение размеров этих органов, структурные изменения печени (при РВС с симптомами) и особенности гемодина-

мики, характеризующиеся усилением кровотока за счет повышения абсолютного значения линейных скоростей (максимальной систолической и минимальной диастолической) при сниженном индексе сопротивления.

Поступила / Received 15.01.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 02.02.2020
 Принята в печать / Accepted 05.05.2020

Список литературы

- Шадрин О.Г., Чернега Н.Ф., Тарасюк Б.А. Состояние гепатобилиарной системы у детей раннего возраста с поражением печени по данным ультразвуковой диагностики. *Перинатология и педиатрия*. 2014;(1):56–58. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/perinatologiya-i-pediatriya/perinatologija-i-pediatrija-Nº-1-2014/#dfliip-df_5503/56/
- Митьков В.В. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика*. М.: Видар; 2019. 756 с.
- Володин Н.Н. (ред.). *Неонатология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Холин А.В. *Допплерография и дуплексное сканирование сосудов*. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 96 с.
- Hilmes M.A., Strouse P.J. The pediatric spleen. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007;28(1):3–11. doi: 10.1053/j.sult.2006.10.003.
- Nemati M., Hajalioghli P., Jahed S., Behzadmehr R., Rafeey M., Fouladi D.F. Normal Values of Spleen Length and Volume: An Ultrasonographic Study in Children. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(8):1771–1778. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.005.
- Сухов М.Н. *Внепеченочная портальная гипертензия у детей. Осложненное течение и сопутствующие заболевания*. М.: БИНОМ-Пресс; 2019. 240 с.
- Иноятова Ф.И., Юсупалиева Г.А. Значение комплексных эхографических исследований в диагностике хронических вирусных гепатитов у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(1):21–25. Режим доступа: <http://www.rhynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2016/tom-14-nomer-1/27709>.
- Перепелица С.А., Алексеева С.В., Возгомент О.В. Ранние ультразвуковые признаки спленомегалии у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2019;15(4):58–66. doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-58-66.
- Возгомент О.В., Пыков М.И., Зайцева Н.В. Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013;(6):56–62. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2013_6_56.
- Moreira M., Bras R., Goncalves D., Alencoa I., Inocencio G., Rodrigues M., Braga J. Fetal Splenomegaly: A Review. *Ultrasound Q*. 2018;34(1):32–33. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000335.
- Back S.J., Maya C.L., Khwaja A. Ultrasound of congenital and inherited disorders of the pediatric hepatobiliary system, pancreas and spleen. *Pediatr Radiol*. 2017;47(9):1069–1078. doi: 10.1007/s00247-017-3869-y.
- Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Смирнов И.Е. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017;20(5):300–306. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics/view/journal/2017/issue-5/439-sovremennye-neinvazivnye-metody-diagnostiki-fibroza-pecheni-u-detey/>.
- Матысина Н.В., Таранушенко Т.Е. Современные возможности диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):51–55. Режим доступа: <https://pediatryjournal.ru/archive?show=351§ion=4566>.
- van Well G.T.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B.W. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4(1):4. doi: 10.1186/s40348-017-0070-1.
- Xiao T., Chen L.P., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D.C. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8617076. doi: 10.1155/2017/8617076.
- Соколовский Е.В., Красносельских Т.В., Рахматулина М.Р., Иванов А.М., Горланов И.А., Заславский Д.В. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом*. М.; 2015. 45 с. Режим доступа: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sifilis.pdf>.
- Матысина Н.В., Таранушенко Т.Е. Клинико-лабораторные проявления инфекционного процесса у детей с ранним врожденным сифилисом. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015;(1):25–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24373963>.
- Матысина Н.В., Таранушенко Т.Е., Прохоренков В.И. Ранний врожденный сифилис: клинико-лабораторные особенности в неонатальном периоде. *Детские инфекции*. 2015;14(1):43–46. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-1-43-46.
- Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Курносенко И.В., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2017;(1):40–45. doi: 10.18565/aig.2017.1.40-5.
- Rotbain E.C., Hansen D.L., de Muckadell O., Wibrand F., Lund A.M., Frederiksen H. Splenomegaly – Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186674. doi: 10.1371/journal.pone.0186674.
- Vancanwenberghe T., Snoeckx A., Vanbeckevoort D., Dymarkowski S., Vanhoenacker F.M. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *Singapore Med J*. 2015;56(3):133–144. doi: 10.11622/smedj.2015040.
- Pelizzo G., Guazzotti M., Klersy C., Nakib G., Costanzo F., Andreatta E., Bassotti G., Calcaterra V. Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202741. doi: 10.1371/journal.pone.0202741.
- Kahraman Z., Erdemir A., Arik B., Bilgili G., Tekin M., Genc Y. Reference ranges of liver and spleen dimensions in term infants: sonographic measurements. *J Med Ultrason*. 2015;42(1):77–81. doi: 10.1007/s10396-014-0578-0.

References

- Shadrin O.G., Chernega N.F., Tarasyuk B.A. State of the hepatobiliary system in infants with liver disorders, according to the data of ultrasound diagnostics. *Perinatologiya i pediatriya*. 2014;(1):56–58. (In Ukr.) Available at: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/perinatologiya-i-pediatriya/perinatologiya-i-pediatriya-Nº-1-2014/#dflip-df_5503/56.
- Mitkov V.V. *Practical guide to ultrasound diagnosis. General ultrasound diagnostics*. Moscow: Vidar; 2019. 756 p. (In Russ.)
- Volodin N.N. (ed.). *Neonatology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
- Cholin A.V. *Doppler and duplex scanning of blood vessels*. Moscow: Medpress-inform; 2019. 96 p. (In Russ.)
- Hilmes M.A., Strouse P.J. The pediatric spleen. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007;28(1):3–11. doi: 10.1053/j.sult.2006.10.003.
- Nemati M., Hajaliooghi P., Jahed S., Behzadmehr R., Rafeey M., Fouladi D.F. Normal Values of Spleen Length and Volume: An Ultrasonographic Study in Children. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(8):1771–1778. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.005.
- Sukhov M.N. *Extrahepatic portal hypertension in children. Complicated course and concomitant diseases*. Moscow: BINOM Press; 2019. 240 p. (In Russ.)
- Inoyatova F.I., Yusupalieva G.A. Significance of complex echographic examinations in diagnosing chronic viral hepatitis in children. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2016;14(1):21–25. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2016/tom-14-nomer-1/27709>.
- Perpelitsa S.A., Alekseeva S.V., Vozgoment O.V. Early Ultrasound Signs of Splenomegaly in Neonates. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2019;15(4):58–66. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-58-66.
- Vozgoment O.V., Pykov M.I., Zaitseva N.V. Ultrasound Assessment of Spleen Size in Children. New Approaches. *Ultrasonic and functional. Diagnostics*. 2013;(6):56–62. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2013_6_56.
- Moreira M., Bras R., Goncalves D., Alencoco I., Inocencio G., Rodrigues M., Braga J. Fetal Splenomegaly: A Review. *Ultrasound Q*. 2018;34(1):32–33. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000335.
- Back S.J., Maya C.L., Khwaja A. Ultrasound of congenital and inherited disorders of the pediatric hepatobiliary system, pancreas and spleen. *Pediatr Radiol*. 2017;47(9):1069–1078. doi: 10.1007/s00247-017-3869-y.
- Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Smirnov I.E. Modern noninvasive methods of diagnosis of liver fibrosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2017;20(5):300–306. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journals/view/pediatrics/view/journal/2017/issue-5/439-sovremennye-neinvazivnye-metody-diagnostiki-fibroza-pecheni-u-detey/>.
- Matyskina N.V., Taranushenko T.E. Modern possibilities of diagnosis of early congenital syphilis in newborns. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2016;95(2):51–55. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=351§ion=4566>.
- van Well G.T.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B.W. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4(1):4. doi: 10.1186/s40348-017-0070-1.
- Xiao T., Chen L.P., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D.C. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8617076. doi: 10.1155/2017/8617076.
- Sokolovskiy E.V., Krasnoselskikh T.V., Rakhmatulina M.R., Ivanov A.M., Gorlanov I.A., Zaslavskiy D.V. *Federal clinical guidelines for the management of patients with syphilis*. Moscow; 2015. 45 p. (In Russ.) Available at: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sifilis.pdf>.
- Matyskina N.V., Taranushenko T.E. Clinical and laboratory manifestations of the infectious process in children with early congenital syphilis. *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2015;(1):25–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24373963>.
- Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Prokhorenkov V.I. Early congenital syphilis: clinical and laboratory features in the neonatal period. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2015;14(1):43–46. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-1-43-46.
- Dolgushina V.F., Dolgushin I.I., Kurnosenko I.V., Lebedev Yu.V. Clinical and immunological criteria of intrauterine infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(1):40–45. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.1.40-5.
- Rotbain E.C., Hansen D.L., de Muckadell O., Wibrand F., Lund A.M., Frederiksen H. Splenomegaly – Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186674. doi: 10.1371/journal.pone.0186674.
- Vancauwenbergh T., Snoeckx A., Vanbeckevoort D., Dymarkowski S., Vanhoenacker F.M. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *Singapore Med J*. 2015;56(3):133–144. doi: 10.11622/smedj.2015040.
- Pelizzo G., Guazzotti M., Klersy C., Nakib G., Costanzo F., Andreatta E., Bassotti G., Calcaterra V. Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202741. doi: 10.1371/journal.pone.0202741.
- Kahraman Z., Erdemir A., Arik B., Bilgili G., Tekin M., Genc Y. Reference ranges of liver and spleen dimensions in term infants: sonographic measurements. *J Med Ultrason*. 2015;42(1):77–81. doi: 10.1007/s10396-014-0578-0.

Информация об авторах:

Матыскина Наталья Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, 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: mnv72@mail.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, 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; Scopus Author ID: M-8514-2014; e-mail: tatar@rambler.ru

Гольдшмидт Андрей Владимирович, врач ультразвуковой диагностики, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И.С. Берзона»; 660037, Россия, Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12

Information about the authors:

Natalia V. Matyskina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Polyclinical Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: mnv72@mail.ru

Tatiana E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Scopus Author ID: 6505738126; Researcher ID: M-8514-2014; e-mail: tatar@rambler.ru

Andrey V. Goldshmidt, ultrasonic diagnostics physician, Regional State Budgetary Health Institution “I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20”; 12 Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk, 660037, Russia

Корь у детей. Не ждали? Что должен знать педиатр

И.Н. Захарова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

И.М. Османов², e-mail: drosmenov@mail.ru

И.В. Бережная^{1✉}, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

И.Д. Майкова², e-mail: idmaykova@yandex.ru

Н.Ф. Дубовец², e-mail: skorpionka_n@mail.ru

М.Р. Айсанова¹, e-mail: mayat@inbox.ru

А.В. Трухина¹, e-mail: Alexandra-24@mail.ru

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

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

С давних времен до настоящего времени одной из ведущих проблем здравоохранения в мире остается корь. Основной причиной этого является высокая смертность от кори – 1/500. Несмотря на наличие действенной и безопасной вакцины, открытой в 1963 г., все еще встречаются эпидемические вспышки кори. За 2019 г., по данным ВОЗ, зафиксировано 413 308 подтвержденных случаев болезни в 187 странах мира и 764 смертельных случая. Большинство смертельных случаев кори происходит из-за осложнений, связанных с этой болезнью. Чаще всего осложнения развиваются у детей в возрасте до пяти лет или у взрослых старше 30 лет. Самые серьезные осложнения включают слепоту, энцефалит, приводящий к отеку головного мозга, тяжелую диарею и связанную с ней дегидратацию, гнойные отиты и тяжелые инфекции нижних дыхательных путей, такие как пневмония. В исследованиях от 2019 г. Michael J. Mina с коллегами показали, что после перенесенной кори в группе непривитых людей происходит «стирание» от 11 до 73% предыдущей иммунной памяти. В настоящее время не существует специфической этиотропной терапии от кори. Одним из патогенетических звеньев в терапии возможно использование заместительной интерферонотерапии. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям и рекомендациям ВОЗ, рекомендовано использование рекомбинантного интерферона α -2B и витамина А. Впервые эффективность интерферонотерапии при кори была показана еще в 1992 г. командой Leopardi R. По результатам данного исследования было выявлено, что выделение вируса кори в мононуклеарных клетках периферической крови человека постепенно снижалось за счет увеличения концентраций и блокировалось при концентрации интерферона α -2B в 1000 Ед/мл. Кроме того, на XXIV Всемирном конгрессе неврологов (WCN) было отмечено, что самым безопасным и эффективным методом лечения подострого склерозирующего панэнцефалита, одного из тяжелых осложнений кори, является рекомбинантный человеческий α -2B интерферон.

Ключевые слова: корь, педиатрия, дети, эпидемия, инфекции, вакцинация, иммунитет, антитела, экзантема, интерферонотерапия, интерферон α -2B

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Бережная И.В., Майкова И.Д., Дубовец Н.Ф., Айсанова М.Р., Трухина А.В. Корь у детей. Не ждали? Что должен знать педиатр. *Медицинский совет*. 2020;(10):180–186. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-180-186.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Measles in children. Weren't you waiting? What should a pediatrician know

Irina N. Zakharova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov², e-mail: drosmenov@mail.ru

Irina V. Berezhnaya^{1✉}, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina D. Maykova², e-mail: idmaykova@yandex.ru

Natalya F. Dubovets², e-mail: skorpionka_n@mail.ru

Maryat R. Aysanova¹, e-mail: mayat@inbox.ru

Aleksandra V. Trukhina¹, e-mail: Alexandra-24@mail.ru

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

² Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

From a long time ago to the present day, measles remains one of the leading health problems in the world. The main reason for this is high mortality from measles – 1/500. Despite the availability of an effective and safe vaccine, which was discovered in 1963, there are still epidemic outbreaks of measles. According to WHO, there were 413,308 confirmed cases in 187 countries and 764 deaths during 2019. Most measles deaths are due to complications associated with the disease.

Complications are most common in children under five or in adults over 30 years of age. The most serious complications include blindness, encephalitis leading to cerebral edema, severe diarrhoea and associated dehydration, purulent otitis and severe lower respiratory tract infections such as pneumonia. In a study from 2019, Michael J. Mina and colleagues showed that after measles in the group of unprivileged people, 11 to 73% of previous immune memory is “erased”. Currently, there is no specific etiotropic

therapy for measles. One of the pathogenetic links in therapy is the use of interferon replacement therapy. According to the Federal Clinical Recommendations and WHO recommendations, the use of recombinant interferon α -2B and vitamin A is recommended. The effectiveness of interferonotherapy for measles was first shown in 1992 by the Leopardi R team. This study showed that the secretion of measles virus in human peripheral blood mononuclear cells was gradually reduced by increasing the concentrations and blocked at the concentration of interferon α -2B in 1000 units/ml. Moreover, at the XXIV World Congress of Neuroscientists (WCN) it was noted that the safest and most effective method of treatment of subacute sclerosing panencephalitis, one of the severe complications of measles, is recombinant human α -2B interferon.

Keywords: measles, pediatrics, children, epidemic, infections, vaccination, immunity, antibodies, eczantema, interferon therapy, interferon α -2B

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Berezhnaya I.V., Maykova I.D., Dubovets N.F., Aysanova M.R., Trukhina A.V. Measles in children. Weren't you waiting? What a pediatrician should know. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):180–186. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-180-186.

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

ВВЕДЕНИЕ

Корь представляет собой острое высококонтагиозное вирусное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся наличием лихорадки, симптомов интоксикации, поражением дыхательных путей, конъюнктив, наличием пятнисто-папулезной экзантемы с переходом в пигментацию¹. История наблюдения и изучения кори насчитывает более 1000 лет. Упоминания о заболевании с клинической картиной кори можно найти в описаниях в первые века нашей эры. Персидский врачеватель Абу́ Бакр Мухаммад ибн Закария ар-Рази в X в. описал эту болезнь как «хворь страшнее, чем оспа». Уже тогда в труде «Об оспе и кори» он дал описание клинической картины этих болезней, особо отметив, что выжившие не болели повторно. В 1846 г. Peter Ludvig Panum, датский ученый, врач-физиолог и патолог, впервые описал инкубационный период кори и так же, как Абу́ Бакр Мухаммад ибн Закария ар-Рази указал на появление пожизненного иммунитета у выживших. Более чем через 100 лет (1954 г.) американский вирусолог Anders John Franklin с коллегами изолировали вирус кори в культуре тканей почек человека и обезьяны. Это позволило уже через 9 лет создать живую аттенуированную вакцину, которая была лицензирована для использования в Соединенных Штатах в 1963 г. (штамм Edmonston B)².

До настоящего времени корь является одной из серьезнейших проблем в современном здравоохранении в связи с высокой смертностью, особенно в детском возрасте и/или иммунокомпрометированных пациентов – 1/500³. До 1963 г. крупные эпидемии кори уносили около 2,6 млн жизней каждые 2–3 года⁴.

РОЛЬ ПРОТИВОКОРЕВОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Корь распространена по всему земному шару и напрямую связана с уровнями иммунизации, достигнутыми в конкретном регионе. Повсеместная вакцинация против

кори простимулировала ВОЗ в 1990 г. поставить две глобальные задачи: добиться к 1995 г. снижения смертности от кори на 95% и заболеваемости корью – на 90%. К 1994 г. в американском регионе была провозглашена цель ликвидация кори к 2000 г. Через несколько лет к этой программе присоединились европейский регион (2007 г.) и восточно-средиземноморский (2010 г.). Широкий охват населения, особенно детей, вакцинацией позволил снизить частоту заболеваемости корью, но это имело и обратную сторону. В связи с более редкими случаями заболевания снизилась и активность иммунизации. Многие родители стали отказываться от профилактических прививок, так как риск заболеваемости значительно снизился. В России в 2009 г. показатель заболеваемости корью был всего 0,07 на 100 000 населения в 10 территориальных субъектах, а в 74 регионах корь не регистрировалась вообще. Из 100 достоверно установленных диагнозов корь каждый 5-й эпизод был завозным из-за границы (Азия, Европа, Китай и Украина). Следует отметить, что 92% заболевших не имели вакцинации. Начиная с 2010–2011 гг. уровень заболеваемости не уменьшается. По данным ВОЗ, из-за кори зарегистрировано 134 200 смертей (15 смертей в час) в 2015 г. В 2017 г. от кори в мире умерло 110 000 человек, большинство из которых – дети в возрасте до пяти лет. В Европе, по данным Минздрава 14 стран, в 2017 г. общее число заболевших корью составило более 40 тыс. человек, а за 2018 г. было зарегистрировано более 83 000 заболеваний корью. Например, в период с 2017 по 2018 г. в Греции заболеваемость выросла в 2 раза, а во Франции – в 6 раз. Одна из крупнейших эпидемий кори произошла в ноябре 2019 г. на острове Самоа, в связи с чем правительство ввело чрезвычайное положение, закрыло все школы, запретило проведение массовых мероприятий для детей и организовало обязательную вакцинацию всех жителей острова (рис. 1) [1]. Тогда были зарегистрированы случаи тяжелой коревой пневмонии у новорожденных.

ВЛИЯНИЕ ВИРУСА КОРИ

Возбудителем является вирус кори, представитель семейства *Paramyxoviridae* и рода *Morbillivirus*. Это оболочечный одноцепочечный несегментированный (–)РНК-вирус (негативный геном). Геном кодирует шесть структурных и два неструктурных белка: V и С. Структурными белками

¹ Клинические рекомендации «Корь у детей». Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-kor-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>.

² Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>.

³ Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>.

⁴ Корь. Основные факты. 2018 г. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles>.

- **Рисунок 1.** Новорожденный с коревой пневмонией [1]
- **Figure 1.** Newborn with measles pneumonia [1]



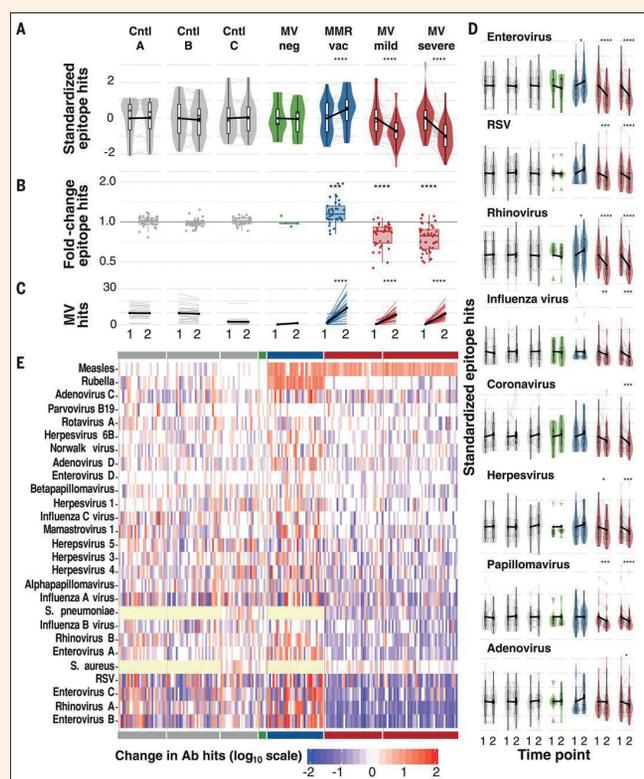
ми являются нуклеопротеин, фосфопротеин, матрикс, белок слияния F, гемагглютинин (НА) и крупный белок. Белок НА отвечает за прикрепление вируса к клетке-хозяину [2].

Первые данные о влиянии вируса кори на иммунную память опубликованы в 2015 г. Michael J. Mina с соавторами показали, что долгосрочная корь-индуцированная иммуносупрессия в целом увеличивает детскую смертность от разных инфекционных заболеваний. Например, в Дании продолжительность иммуносупрессии составила 26,4 месяца, в Великобритании – 28,3 месяца. В настоящее время существуют данные, доказывающие, что вирус кори способен «стирать» иммунную память, выработан-

ную ранее против других вирусов и бактерий. Уже в 2019 г. Michael J. Mina с коллегами, продолжая свою работу, проанализировали образцы крови 77 непривитых детей из трех школ в Нидерландах, взятые до и после вспышки кори в 2013 г. Группа также собрала образцы крови у 33 детей до и после первой вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи (ККП). Исследователи проанализировали антитела детей против тысяч вирусных и бактериальных агентов. Через два месяца после того, как невакцинированные дети выздоровели от кори, команда обнаружила, что вирус кори уничтожил от 11 до 73% антител против других бактерий и вирусов. Хотя причины высокой варибельности снижения уровня антител неясны, результаты показывают, что вирус изменяет ранее приобретенную иммунную память. В крови детей, получивших вакцину ККП, подобного снижения уровня антител не было обнаружено (рис. 2) [3].

Следующим этапом в работе M.J. Mina et al. явилось моделирование иммунного ответа на животной модели. В эксперименте авторы исследования заразили обезьян корью и в течение пяти месяцев контролировали уровень антител животных против других патогенов. В итоге обезьяны потеряли от 40 до 60% своих антител против ранее встречавшихся патогенов. Полученные данные позволили ученым предположить, что глубокая иммуносупрессия вируса кори связана с разрушением плазматических клеток в костном мозге, которые могли продуцировать специфичные для патогена антитела в течение десятилетий.

- **Рисунок 2.** Вирусные инфекции кори снижают разнообразие антител [3]
- **Figure 2.** Measles virus infections reduce antibody diversity [3]



(A) Общее количество эпитопов, распознанных в момент времени 1, слева, и время 2, справа, на когорту. Для сравнения по когортам значения стандартизованы по всем выборкам на когорту до среднего значения 0 и стандартного отклонения 1. Каждая серая линия обозначает парный образец от индивида, а черные соединительные линии указывают на среднее изменение от нуля. Боксплоты указывают на межквартильный диапазон и медиану. Звездочки указывают на парный t-тест. P-значения. (B) Пороговое изменение общего разнообразия антител (т.е. количества полных попаданий эпитопа) в момент времени 2 по сравнению со временем 1.

Каждая точка представляет собой одну парную выборку от индивида. Боксплоты указывают на межквартильный диапазон и медиану. Звездочки указывают на значительные различия по сравнению с контролем A (Cntl A), основанные на значениях P теста student's t. (C) Количество попаданий эпитопа кори на образец в момент времени 1 и времени 2. Тонкие линии указывают на парные образцы. Черные линии указывают на средние значения когорт. (D) Как и в (A), но для отдельных вирусов. Бонферрони-корректированные значения P в (A - D): *P < 0,05, **P < 0,001, ***P < 0,001, ****P < 0,0001. (E) Heatmap indi – учет изменения общего числа попаданий эпитопа на вид в промежутке времени от 1 до 2. Каждый столбец представляет собой индивидуальную парную пробу, а каждый ряд – патогена. Когорты обозначаются сплошными полосками сверху и снизу и располагаются в том же порядке (слева направо), что и в (A). Желтые клетки указывают на то, что патоген в этих образцах не подвергался анализу. Аб, антитело.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

В современном мире, на фоне применения антибиотиков, иммуномодуляторов, иммуносупрессантов и вакцинации, клинические проявления, описанные как типичные несколько столетий назад, изменились. В *табл. 1* и *2* представлена современная классификация кори и клиническая картина заболевания.

● **Таблица 1.** Классификация клинической кори*

● **Table 1.** Classification of clinical measles

По типу	По тяжести:	По течению
<ul style="list-style-type: none"> • типичная; • атипичная; • митигированная; • abortивная; • стертая; • бессимптомная 	<ul style="list-style-type: none"> • легкой степени тяжести; • средней степени тяжести; • тяжелой степени тяжести 	<ul style="list-style-type: none"> • гладкое; • негладкое: <ul style="list-style-type: none"> – с осложнениями; – с наложением вторичной инфекции; – с обострением хронических заболеваний

* Клинические рекомендации «Корь у детей». Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klínicheskie-rekomendatsii-kor-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>.

Диагноз «корь» выставляется на основании клинических и лабораторных данных. Для кори характерны патогномоничные синдромы, такие как этапность высыпаний, особенности катаральных проявлений и поражений глаз. Один из самых известных и значимых симптомов кори носит имена трех врачей, которые описали его примерно в одни годы и независимо друг от друга. Так, в работах доктора Н. Koplik в 1896 г. изменения на слизистой щек описаны как покраснение уже в начальной стадии развития, напротив коренных зубов, которые выявляются уже за 3–4 дня до высыпаний в виде голубовато-белых, как брызги, мелких, нежных пятнышек, окруженных красным ободком. Нил Федорович Филатов в книге «Лекции об острых инфекционных болезнях у детей» описывает симптом, позволяющий распознать корь в период предвестников во

● **Таблица 2.** Четыре основных периода в клинической картине кори* [4–7]

● **Table 2.** Four major periods in the clinical picture of measles [4–7]

1. Инкубационный период: от 9 до 17 дней	У пациентов, получавших иммуноглобулин, компоненты крови, плазму – 21 день, в некоторых случаях до 28 дней
2. Катаральный период: продолжительность 3–4 дня	Для него характерно постепенное нарастание интоксикационного синдрома, катаральные проявления, развитие конъюнктивита
3. Период высыпаний: развивается с 4–5-го дня болезни и продолжается 3–4 дня	Характеризуется максимальной выраженностью лихорадки, интоксикационного, катарального синдромов
4. Период пигментации: продолжительность 7–14 дней	

* Клинические рекомендации «Корь у детей». Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klínicheskie-rekomendatsii-kor-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>.

многих случаях за день или за два до появления продромальной сыпи на слизистых: слизистая оболочка щек «как бы посыпана нежными беловатыми отрубями, то есть мельчайшими клочками слущивающегося эпителия». Врач А.П. Бельский в «Псковских губернских ведомостях» описывает симптом так: «корьная экзантема слизистой оболочки есть явление крайне своеобразное и характеристическое. Сыпь нужно искать на щеках, на внутренней поверхности губ и деснах. Она состоит из очень мелких беловатых кучек разрыхленного, мацерированного эпителия, окруженных узкой гиперемической каемкой».

Патогномоничные синдромы кори⁵:

- интоксикационный;
- катаральный синдром (в том числе и патогномоничный синдром – пятна Бельского – Филатова – Koplika) (*рис. 3*);

● **Рисунок 3.** Пятна Бельского – Филатова – Koplika

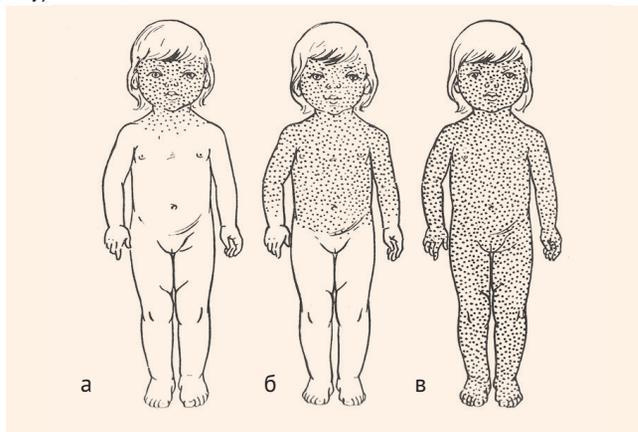
● **Figure 3.** The spots Belsky – Filatov – Koplik



- синдром поражения глаз;
- синдром экзантемы (этапность высыпания и этапность пигментации) (*рис. 4*).

● **Рисунок 4.** Этапность высыпания (а – первый день, б – второй день, в – третий день)

● **Figure 4.** Phasing of rash (a - first day, b - second day, third day)



⁵ Клинические рекомендации «Корь у детей». Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klínicheskie-rekomendatsii-kor-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>.

В лабораторной диагностике следует обращать внимание на результаты клинического анализа крови с развернутой лейкоцитарной формулой (лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, СОЭ не изменена). Кроме того, так как РНК вируса кори можно обнаружить из носоглоточных смывов, в моче, крови и ликворе, рекомендовано проведение ПЦР-диагностики.

ОСЛОЖНЕНИЯ КОРИ

Осложнения кори чаще всего встречаются у маленьких детей, беременных женщин, а также у детей с недостаточностью питания или ослабленным иммунитетом. Наиболее распространенным осложнением является пневмония, которая может быть вызвана самим вирусом кори (гигантоклеточная пневмония) или вторичной бактериальной инфекцией. Возможны другие осложнения: круп, средний отит и диарея от вторичных инфекций. Коревоу конъюнктивит встречается в основном у детей с дефицитом витамина А и в редких случаях может привести к слепоте. Осложнения, связанные с центральной нервной системой, проявляются острым диссеминированным энцефаломиелитом, подострым склерозирующим панэнцефалитом, менингитом [14–16].

ТЕРАПИЯ

Учитывая распространенность заболевания, высокую контагиозность кори, тяжесть течения и высокий уровень смертности, разработаны клинические рекомендации диагностики, терапии и вакцинопрофилактики, как в России, так и в развитых странах. В лечении кори, согласно Федеральным клиническим рекомендациями, необходимо сочетание трех видов терапии⁶:

- этиотропной;
- симптоматической (противокашлевые, муколитические и отхаркивающие препараты при развитии ларинготрахеита, бронхита, пневмонии; назальные деконгестанты при развитии острого ринита; нестероидные противовоспалительные средства, спазмолитики всем пациентам при повышении температуры);
- патогенетической (с целью дезинтоксикации рекомендуется применение 5–10%-го раствора глюкозы, изотонических солевых растворов; для коррекции электролитных нарушений рекомендуются препараты калия, магния).

В настоящее время не существует специфической этиотропной терапии против кори. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, а также ВОЗ, воздействие на патогенетическое звено возможно использованием

рекомбинантного интерферон α -2В и витамина А⁷ [8]. Важно помнить, что антибактериальная терапия рекомендована только при наличии осложнений, раннее назначение с профилактической целью развития осложнений нецелесообразно [17].

В 1996 г. профессором Малиновской В.В. был разработан и внедрен в практику человеческий рекомбинантный интерферон α -2В в сочетании с антиоксидантами (витаминами С и Е) в форме суппозитория. Препарат официально разрешен для лечения инфекционной патологии в педиатрической и акушерской практике [9–13].

Впервые эффективность интерферонотерапии при кори была доказана уже в 1992 г. командой во главе с Leopardi R. По результатам данного исследования было выявлено, что выделение вируса кори в мононуклеарных клетках периферической крови человека постепенно снижалось за счет увеличения концентраций и блокировалось при концентрации интерферона α -2В в 1000 Ед/мл [18].

В 2015 г. было опубликовано исследование, в котором было доказано, что современная терапия больных корью детей раннего возраста с включением комплексного препарата – рекомбинантного человеческого интерферона α -2В в сочетании с антиоксидантами (витаминами С и Е) существенно снижает тяжесть осложнений, частоту негладкого течения болезни и позволяет предупредить наложение острых респираторно-вирусных инфекций [9]. На XXIV Всемирном конгрессе неврологов (WCN) Хардип Малхотра, доктор медицинских наук из Медицинского университета им. Короля Георга в Лакхнау, Индия, объяснил, что подострый склерозирующий панэнцефалит – это постоянная инфекция головного мозга, вызываемая aberrantным вирусом кори после инфекции кори. Также он отметил, что именно рекомбинантный человеческий α -2В интерферон является самым безопасным и эффективным методом лечения. Однако данный метод лечения требует более глубокого изучения [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в комплексной терапии больных корью использование рекомбинантных интерферонов, особенно в неинвазивной форме введения (ректальные суппозитории), существенно снижает частоту осложнений и уменьшает интоксикацию и возможные осложнения.



Поступила / Received 27.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2020
Принята в печать / Accepted 25.05.2020

⁶ Клинические рекомендации «Корь у детей». Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-kor-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>.

⁷ Клинические рекомендации «Корь у детей». Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-kor-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>.

Список литературы

1. Isaacs D. Lessons from the tragic measles outbreak in Samoa. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2020;56:175. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jpc.14752>.
2. Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8):210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997572>.
3. Mina M.J., Kula T., Leng Y., Li M., de Vries R.D., Knip M., Siljander H., et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019;366:599–606. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/366/6465/599/tab-article-info>.
4. Баранов А.А. (ред.) *Детские болезни*. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1008 с.
5. Иванова В.В. (ред.) *Инфекционные болезни у детей: руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2009. 832 с.
6. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. *Инфекционные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 688 с.
7. Ferri F.F. *Ferri's Clinical Advisor*. 2015. Available at: <https://www.elsevier.com/books/ferri-clinical-advisor-2016/ferri/978-0-323-28047-1>.
8. Bello S., Meremikwu M.M., Ejemot-Nwadiaro R.I., Oduwole O. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007719. doi: 10.1002/14651858.CD007719.pub3.
9. Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Булина О.В., Павлова Е.Б., Назарова А.Н., Леоничева О.А., Тимофеева Е.В. Корь у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2015;14(2):52–58. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-2-52-58.
10. Алферов В.П. Система интерферона и интерферонотерапия: новые возможности и перспективы. *Российский семейный врач*. 1998;(1):35–41.
11. Малиновская В.В. Виферон – новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат. *Лечащий врач*. 1998;(1):34–37. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/1998/01/4526494/>
12. Малиновская В.В. Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунотерапии в педиатрической и акушерской практике. *International Journal on Immunorehabilitation*. 1998;10:76–84.
13. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1999;44(3):36–43.
14. Fisher D.L., Defres S., Solomon T. Measles-induced encephalitis. *QJM*. 2015;108(3):177–182. doi: 10.1093/qjmed/hcu113.
15. Kondamudi N.P., Waymack J.R. *Measles*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448068>.
16. Keller D.M. *Intrathecal Interferon Benefits Devastating Post-Measles Syndrome*. Medscape. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/920575>.
17. Kabra S.K., Lodha R. Antibiotics for preventing complications in children with measles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(8):CD001477. doi: 10.1002/14651858.CD001477.pub4.
18. Leopardi R., Hyypiä T., Vainionpää R. Effect of interferon-alpha on measles virus replication in human peripheral blood mononuclear cells. *Apmis*. 1992;100(1-6):125–131. doi: 10.1111/j.1699-0463.1992.tb00850.x.

References

1. Isaacs D. Lessons from the tragic measles outbreak in Samoa. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2020;56:175. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jpc.14752>.
2. Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8):210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997572>.
3. Mina M.J., Kula T., Leng Y., Li M., de Vries R.D., Knip M., Siljander H., et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019;366:599–606. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/366/6465/599/tab-article-info>.
4. Baranov A.A. (ed.) *Children's diseases*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1008 p. (In Russ.)
5. Ivanova V.V. (ed.) *Infectious diseases in children: a guide for doctors*. 2nd ed. Moscow: MIA; 2009. 832 p. (In Russ.)
6. Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. *Infectious diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 688 p. (In Russ.)
7. Ferri F.F. *Ferri's Clinical Advisor*. 2015. Available at: <https://www.elsevier.com/books/ferri-clinical-advisor-2016/ferri/978-0-323-28047-1>.
8. Bello S., Meremikwu M.M., Ejemot-Nwadiaro R.I., Oduwole O. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007719. doi: 10.1002/14651858.CD007719.pub3.
9. Timchenko V.N., Chernova T.M., Buлина O.V., Pavlova E.B., Nazarova A.N., Leonicheva O.A., Timofeeva E.V. Measles in infants. *Detskie infektsii = Children infections*. 2015;14(2):52–58. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-2-52-58.
10. Alferov V.P. Interferon system and interferonotherapy: new opportunities and prospects. *Rossiyskiy semeynyy vrach = Russian family doctor*. 1998;(1):35–41. (In Russ.)
11. Malinovskaya V.V. Viferon is a new antiviral and immunomodulatory drug. *Lechashiy vrach = The attending physician*. 1998;(1):34–37. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/1998/01/4526494/>
12. Malinovskaya V.V. New complex drug Viferon and its application in immunorehabilitation in pediatric and obstetric practice. *International Journal of Immunorehabilitation*. 1998;10:76–84. (In Russ.)
13. Malinovskaya V.V. New Russian complex preparation Viferon and its application in perinatology and pediatrics at infectious pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 1999;44(3):36–43. (In Russ.)
14. Fisher D.L., Defres S., Solomon T. Measles-induced encephalitis. *QJM*. 2015;108(3):177–182. doi: 10.1093/qjmed/hcu113.
15. Kondamudi N.P., Waymack J.R. *Measles*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448068/>
16. Keller D.M. *Intrathecal Interferon Benefits Devastating Post-Measles Syndrome*. Medscape. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/920575>.
17. Kabra S.K., Lodha R. Antibiotics for preventing complications in children with measles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(8):CD001477. doi: 10.1002/14651858.CD001477.pub4.
18. Leopardi R., Hyypiä T., Vainionpää R. Effect of interferon-alpha on measles virus replication in human peripheral blood mononuclear cells. *Apmis*. 1992;100(1-6):125–131. doi: 10.1111/j.1699-0463.1992.tb00850.x.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой 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-rmparo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, главный врач, 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: drosmanov@mail.ru

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

Майкова Ирина Дмитриевна, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Э.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: idmaykova@yandex.ru

Дубовец Наталья Федоровна, заведующий приемным отделением, врач-педиатр, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Э.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: skorpiotka_n@mail.ru

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

Трухина Александра Владимировна, ординатор кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: Alexandra-24@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; 2/1, Bldg. 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, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. of Sci. (Med), Professor, chief medical officer, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: drosmanov@mail.ru

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

Irina D. Maykova, Cand. of Sci. (Med.), deputy chief medical officer, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: idmaykova@yandex.ru

Natalya F. Dubovets, head of the emergency department, the pediatrician, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: skorpiotka_n@mail.ru

Maryat R. Aysanova, Postgraduate student at the Department of Pediatrics with a course of polyclinical 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: mayat@inbox.ru

Aleksandra V. Trukhina, Resident of the Department of Pediatrics with a course of polyclinical 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: Alexandra-24@mail.ru

Инструкция:
выберите один правильный ответ

1. Механизм псевдоаллергических реакций связан с:
 - А. Выработкой антител к аллергену
 - Б. Повышенной выработкой иммуноглобулина E
 - В. Сенсибилизацией лимфоцитов
 - Г. Повышением выработки гистамина без участия антител
 - Д. Увеличением содержания циркулирующих иммунных комплексов в крови
2. Тип аллергической реакции, лежащий в основе развития анафилаксии:
 - А. Реагиновый
 - Б. Цитотоксический
 - В. Иммунокомплексный
 - Г. Реакции замедленного типа
 - Д. Псевдоаллергическая реакция
3. Аллергены, не являющиеся причиной аллергического ринита:
 - А. Пыльцевые
 - Б. Грибковые
 - В. Пищевые
 - Г. Лекарственные
 - Д. Эпидермальные
4. Продукт, входящий в «большую восьмерку» аллергенов:
 - А. Арахис
 - Б. Шоколад
 - В. Цитрусовые
 - Г. Говядина
 - Д. Морковь
5. Наиболее сильным терапевтическим эффектом при наличии у ребенка аллергии к белкам коровьего молока обладает смесь на основе:
 - А. Глубокого гидролиза казеина
 - Б. Глубокого гидролиза сывороточного белка
 - В. Частично гидролизованного белка
 - Г. Козьего молока
 - Д. Аминокислотная смесь
6. Ребенок в возрасте 3,5 месяцев находится на грудном вскармливании с рождения. С 3 месяцев на коже отмечаются проявления атопического дерматита. Какой из продуктов необходимо в первую очередь исключить из рациона питания матери:
 - А. Морковь
 - Б. Свинину
 - В. Коровье молоко
 - Г. Индейку
 - Д. Яблоки
7. С целью профилактики аллергии к злаковым оптимальным возрастом введения глютен-содержащих продуктов является:
 - А. С 3 до 4 месяцев
 - Б. С 4 до 6 месяцев
 - В. С 7 до 10 месяцев
 - Г. С 10 до 12 месяцев
 - Д. Старше года
8. Препараты, наиболее часто вызывающие лекарственную аллергию:
 - А. Сульфаниламидные препараты
 - Б. Антибактериальные препараты пенициллинового ряда
 - В. Нитрофурановые препараты
 - Г. Макролидные антибактериальные препараты
 - Д. Антибактериальные препараты из группы аминогликозидов
9. Сальбутамол относится к группе препаратов:
 - А. Антагонистов лейкотриеновых рецепторов
 - Б. Ингаляционных глюкокортикоидов
 - В. Пролонгированных β_2 -агонистов
 - Г. β_2 -агонистов короткого действия
 - Д. Кромонав
10. Препарат из группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов:
 - А. Формотерол
 - Б. Сальбутамол
 - В. Недокромил натрия
 - Г. Монтелукаст
 - Д. Цетиризин
11. Длительность базисной терапии бронхиальной астмы при достижении контроля заболевания должна составлять не менее:
 - А. 2 недели
 - Б. 3 недели
 - В. 1 месяца
 - Г. 3 месяцев
 - Д. 6 месяцев
12. К факторам специфического клеточного иммунитета относятся:
 - А. Естественные киллеры
 - Б. Компоненты комплемента
 - В. Нейтрофильные гранулоциты
 - Г. Т-лимфоциты
13. От матери к плоду через плаценту способны проникать:
 - А. IgA
 - Б. IgM
 - В. IgE
 - Г. IgG
14. Ранними проявлениями первичных иммунодефицитов не является:
 - А. БЦЖит
 - Б. Упорная молочница у ребенка первого года жизни
 - В. Позднее отпадение пуповины
 - Г. Перенесенный катаральный отит на первом году жизни
15. Кстораживающим признакам первичных иммунодефицитов не относятся:
 - А. 2 или более эпизодов пневмоний в год
 - Б. 8 и более гнойных отитов в течение года
 - В. 2 и более тяжелых синуситов в течение года
 - Г. Частые ОРВИ (более 10 за год)
16. К первичным иммунодефицитам не относятся:
 - А. Синдром Ди-Джорджи (гипоплазия тимуса)
 - Б. Общая переменная иммунная недостаточность
 - В. Болезнь Брутона (агаммаглобулинемия)
 - Г. ВИЧ-инфекция
17. Для болезни Брутона характерно:
 - А. Аутосомно-рецессивный тип наследования
 - Б. Снижение иммуноглобулинов A, G, M в сыворотке
 - В. Повышение иммуноглобулинов A, G, M в сыворотке
 - Г. Снижение активности комплемента
18. К аутоиммунным заболеваниям не относится:
 - А. Системная красная волчанка
 - Б. Ревматоидный артрит
 - В. Рассеянный склероз
 - Г. Сывороточная болезнь
19. Заболевание, для диагностики которого целесообразно использовать кожные пробы с аллергеном:
 - А. Хронический синусит
 - Б. Поллиноз
 - В. Аллергический контактный дерматит
 - Г. Туберкулез легких
20. Кожные аллергические пробы не характеризуются:
 - А. Высокой чувствительностью
 - Б. Высоким риском развития генерализованных аллергических реакций при их использовании
 - В. Зависимостью результатов от приема антигистаминных препаратов
 - Г. Зависимостью результатов от приема системных кортикостероидов
21. При атопических заболеваниях в сыворотке могут быть выявлены специфические антитела класса:
 - А. IgG1
 - Б. IgG4
 - В. IgA
 - Г. IgE
22. К критериям диагностики атопического дерматита не относится:
 - А. Зуд кожный
 - Б. Стрептодермия
 - В. Хроническое рецидивирующее течение
 - С. Отягощенный наследственный анамнез по атопии
23. К клиническим проявлениям синдрома Лайелла не относится:
 - А. Высокая лихорадка
 - Б. Эрозивно-язвенное поражение слизистых
 - В. Эпидермальный некролиз
 - Г. Симптом Дарье

24. Препарат первого выбора при оказании неотложной помощи в случае развития анафилактического шока:
- Системные глюкокортикоиды
 - β_2 -адреномиметики
 - Адреналин
 - Энтеросорбенты
25. Группа препаратов, не используемых для базисной терапии бронхиальной астмы у детей:
- Ингаляционные кортикостероиды
 - Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
 - Пролонгированные β_2 -агонисты
 - Антихолинергические препараты
26. К побочным эффектам ингаляционных кортикостероидов не относится:
- Кандидоз полости рта
 - Дисфония
 - Спорадический кашель
 - Афтозный стоматит
27. В понятие «иммунитет» входит:
- Невосприимчивость организма к инфекционным болезням
 - Способность различать свои и чужеродные структуры
 - Обеспечение целостности внутренней структуры организма
 - Способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности
 - Невосприимчивость организма к вирусным инфекциям
28. Специфическую иммунологическую функцию выполняет:
- Весь организм
 - Лимфатическая система
 - Лимфоциты крови и костного мозга
 - Лимфоидные органы
 - Лейкоциты и макрофаги
29. В состав иммунной системы не входят:
- Лимфоциты
 - Нейтрофилы и макрофаги
 - Тучные клетки
 - Дендритные клетки селезенки
 - Клетки Лангерганса
30. К фагоцитарной системе не относятся:
- Нейтрофильные гранулоциты
 - Эозинофилы
 - Эпителиальные клетки
 - Моноциты
 - Макрофаги
31. Основным критерием деления Т-лимфоцитов на субпопуляции является:
- Размер клетки
 - Форма и строение ядра
 - Количественное соотношение
 - Функциональные особенности и антигены клеточной поверхности
 - Особенности морфологической структуры клетки
32. Иммуноглобулины синтезируются в:
- Т-лимфоцитах
 - Полиморфноядерных лейкоцитах
 - Макрофагах
 - Плазматических клетках
 - Эпителиальных клетках
33. Аллергенами, не способными вызывать образование реагиновых антител, являются:
- Пыльца растений
 - Клещи домашней пыли
 - Соли никеля
 - Шерсть и эпидермис домашних животных
 - Пенициллин
34. Реагиновые антитела принадлежат к:
- IgE
 - IgA
 - IgG
 - IgM
 - IgG4
35. Лейкотриены являются продуктом:
- Циклооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты
 - Липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты
 - Метоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты
 - Триптазного метаболизма арахидоновой кислоты
 - Активации метилтрансферазы
36. Цистениловыми лейкотриенами, вызывающими сокращение гладкой мускулатуры и повышение сосудистой проницаемости, являются:
- B5
 - B4
 - A4 и B4
 - C4, D4, E4
37. Пищевая аллергия чаще встречается:
- В пожилом возрасте
 - В юношеском возрасте
 - В зрелом возрасте
 - В раннем возрасте
 - Во всех возрастных периодах
38. Укажите, какой пищевой продукт не относится к наиболее распространенным пищевым аллергенам:
- Рыба
 - Коровье молоко
 - Цитрусовые
 - Куриные яйца
 - Соя и арахис
39. Методы специфической лабораторной диагностики пищевой аллергии основаны на определении:
- Общего IgE
 - Аллерген-специфических IgE
 - Аллерген-специфических IgG
 - Секреторного IgA
 - Всех иммуноглобулинов
40. В настоящее время основным видом терапии пищевой аллергии является:
- Анти-IgE-терапия
 - Элиминационная диета
 - Аллерген-специфическая подкожная иммунотерапия
 - Специфическая иммунотерапия сублингвальными аллергенами
 - Прием антигистаминных препаратов
41. Первичные элементы при крапивнице:
- Оставляют шелушение
 - Оставляют пигментацию
 - Проходят без следа
 - Оставляют рубцы
 - Оставляют участки гипо- и гиперпигментации
42. Фиксированная токсидермия чаще всего возникает при применении:
- Сульфониламидов
 - Пенициллина
 - АЦСК и НПВС
 - Витаминов группы B
 - Йода
43. Укажите, какой вид ринита не является аллергическим:
- Сезонный
 - Круглогодичный
 - Идиопатический
 - Интермиттирующий
 - Персистирующий
44. Укажите, какой симптом не характерен для аллергического ринита:
- Слизисто-гноное отделяемое из носа
 - Зуд в носу
 - Чихание
 - Заложенность носа
 - Явления конъюнктивита
45. Для лиц с IgA-дефицитом существует риск развития:
- Бронхиальной астмы
 - Аутоиммунных заболеваний
 - Тимомы и опухоли пищевода и легких
 - Посттрансфузионных реакций
 - Всего вышеперечисленного
46. Укажите, какой признак является нехарактерным для гипер-IgE-синдрома (JOB-синдром):
- Высокое содержание IgE (> 1000 МЕ/л) в крови
 - Снижение уровня IgG
 - Селективный дефицит IgA
 - Нарушение функции нейтрофилов
 - Дисрегуляция функции T- и B-лимфоцитов

Эталоны ответов к тестам и задачам по теме «Болезни сердечно-сосудистой системы» см. на сайте www.med-sovet.pro/jour/pages/view/2020-6-10





Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского 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. И.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 Жирша (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 SIPPS, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амарян Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Деттярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



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.



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».



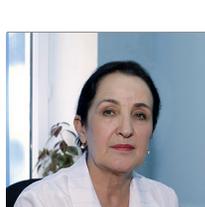
Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



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.



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.



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.



Вялкова 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.



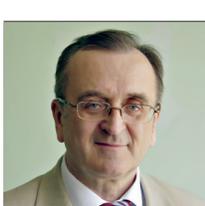
Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



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, руководителем пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



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 РАМН. Автор более 500 научных публикаций.



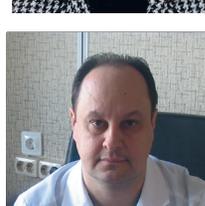
Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (AMTN).



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.



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.



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.



Котлукова 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 противинфекционной 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 Ассоциация клинических фармакологов России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (EACPT).



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.



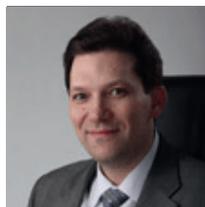
Сусекв Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАНПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества 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 РМАНПО, главный научный сотрудник группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАНПО, проректор по развитию и инновациям РМАНПО. 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 пульмологов, 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».